

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
MIT VERSCHIEDENEN HETEROLOGEN
KOLLAGENIMPLANTATEN IN DER
ASEPTISCHEN KNOCHENHÖHLE
BEIM KANINCHEN**

Marlise Starck

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. Dr. R. Zenker



TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

MIT VERSCHIEDENEN HETEROLOGEN KOLLAGENIMPLANTATEN

IN DER ASEPTISCHEN KNOCHENHÖHLE BEIM KANINCHEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

MARLISE STARCK

aus

Bruchsal

München

1971



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Doz. Dr. R. Bedacht

Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. R. Zenker

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1972

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung	1
Allgemeiner Teil	4
I. Das Bindegewebe	4
1. Die Zellen	4
2. Die Grundsubstanz	5
3. Die Fasern	6
II. Die Kollagenfasern	6
1. Die Struktur und die Biosynthese	6
2. Die Reifung und der Abbau	10
3. Die Mineralisation	12
4. Die Eigenschaften	14
5. Die Kollagenpräparate in der Medizin	16
III. Das Knochengewebe	19
1. Die makroskopische und die mikroskopische Struktur	19
2. Die Zellen	21
3. Die Interzellulärsubstanz	22
4. Die anorganischen Bestandteile	23
5. Der Stoffwechsel	24
6. Der Umbau und die Kallusbildung	25
7. Die Nekrose und die Entzündungen	26
IV. Die aseptischen Knochenhöhlen	28
1. Die Formen	28
2. Die Diagnostik und die Therapie	29
Spezieller Teil	31
I. Die Arbeitsmethode	31
II. Die Ergebnisse der Versuche	32
1. Das gelatinöse Kollagen	32
2. Das poröse Kollagen und das Kollagen K-1205	34
3. Das Kollagen K-1105/a	37
4. Das Kollagen K-1105/b	40
5. Das Kollagen K-1105/c	42
III. Die Bewertung der Ergebnisse	44
Diskussion	47
Zusammenfassung	55
Literaturverzeichnis	56
Lebenslauf	70

EINLEITUNG

Für große, operativ ausgeräumte Knochenhöhlen ein Füllmaterial in geeigneter Menge, Zusammensetzung und Struktur zu finden, ist eine Aufgabe, die sich in der Praxis schon sehr lange stellt. Es ist lange bekannt, daß z.B. das in eine osteomyelitische Knochenhöhle einwachsende Granulationsgewebe sehr infektionsgefährdet ist.

Kommt es zu einer Infektion dieses Gewebes, so wird weiterhin Knochen abgebaut und die Höhle nicht mit neuem Knochengewebe ausgefüllt. Eventuell kommt es zu Eiterung, Fistelung und zu Rezidiven. Die Ausräumung des Herdes allein genügt also nicht. Der Defekt muß ausgefüllt werden.

Als Füllmaterial wurden schon die verschiedensten Stoffe verwendet. 1904 berichtet von MOSETIG-MOORHOF über gute Erfahrungen mit der "Jodoform-Plombe" in der aseptischen Knochenhöhle. Das ist ein Gemenge aus Jodoform, Walrat und Sesamöl, das in den Knochendefekt eingegossen wurde. Die Wirkung dieser Plombe bestand 1. in ihrer Platzhalterfunktion, 2. in ihrer antiseptischen Wirkung durch Abspaltung freien Jods und 3. in der Trocknung der Wunde, der Blutstillung und der Sekretionsbeschränkung. Später machte ORR den Versuch, den Defekt mit Vaseline auszufüllen. LÖHR berichtet 1936 über die Behandlung der chronischen Osteomyelitis der Röhrenknochen mit Leberträngips. Mit Wachs, Gips und Seesand füllte HETZAR Knochenhöhlen auf. Die Wirkung der Seesandfüllung bestand darin, daß durch die Abspaltung kolloidaler Kieselsäure auf das Bindegewebe ein Proliferationsreiz ausgeübt und es zu schnellerer Regeneration angeregt wurde.

SCHULTEN war wohl der erste, der einen Knochendefekt mit körpereigenem Material auffüllte, das er zu diesem Zwecke durch Abmeißeln der seitlich der Höhle stehenden Knochenabschnitte gewonnen hatte. Diese Operationsmethode nannte er Osteoplastik. Der Erfolg war nicht sehr groß, da häufig Rezidivfisteln auftraten. Ein Jahr später gibt SCHULTEN die Muskellappenplastik an, die sehr lange die Methode der Wahl bei der Behandlung osteomyelitischer Knochendefekte war. Ebenfalls autoplastisches Material verwendete MATTI, als er bei der Behandlung von Knochendefekten und sogenannten "gemeinen" Pseudarthrosen Spongiosa aus dem Beckenkamm und dem Trochanter major frei übertrug. Er konnte histologisch und klinisch gute Ergebnisse erzielen, die bewiesen, daß das autologe Implantat lebend eingebaut wurde. ORELL verwendete als erster mazerierten, heteroplastischen Knochen unter anderem zu Osteoplastiken, zur Wirbelsäulenversteifung, nach Diaphysen- und Gelenkresektionen und bei Osteosynthesen. Er nennt den von organischen Substanzen (Bindegewebe, Fett, Muskel, Periost und Endost) befreiten Span aus Ochsenknochen "Os purum". Durch Verpflanzung dieses "Os purum" zwischen Periost und Kompakta des Empfängers entstand durch frische Kallusbildung das autoplastisch wirksame "Os novum". 1934 berichtet ORELL übergute Erfolge mit beiden, "Os novum" und "Os purum", wobei das letztere ähnliche Indikationen wie der autoplastische, frische Span hat.

INCLAN in Amerika behandelte bis 1942 über 52 Fälle, in denen er tiefgefrorene, auto- und homoioplastische Knochen erfolgreich transplantierte. Dieser Bericht gab den Anstoß zur raschen Weiterentwicklung der Knochenkonservierung. In den 50er Jahren begann in Kiel die Entwicklung des sogenannten "Kieler Knochens", eines mazerierten

Konservenspanes aus heterologem Kalbsknochen. Entscheidende Beiträge stellten die Arbeiten von MAATZ und BAUERMEISTER dar.

Es bestehen noch viele andere Verfahren, Knochen welcher Herkunft auch immer zu konservieren. Daher kommen Materialien zur Verwendung, die in chemischen Lösungen wie Merthiolat, Cialit und Palavit, in Blutkonserven oder in Serum aufbewahrt wurden. Andere werden auf verschiedene Weise enteiweißt, entfettet und mazeriert. Aber alle diese so gewonnenen Knochenspäne sind dem frischen, autoplastischen Span in ihrer Leistung unterlegen, nur in einem Punkt nicht, nämlich der Tatsache, daß sie in unbegrenzter Menge zur Verfügung stehen und eine zweite, gleichzeitige Operation für die Gewinnung überflüssig machen.

Die oben genannten Vorteile des konservierten Spanes bietet auch das heterologe Kollagen. Von vielen Autoren (CHVAPIL, WANKE, KÖHNLEIN) hören wir über gute Erfolge mit Kollagenpräparaten in verschiedenen Gebieten der Medizin. Da nun Kollagen ein physiologischer Bestandteil des Knochens ist - 95 % der organischen Matrix des Knochens bestehen aus Kollagen - war es denkbar, daß auch die Implantation ins knöcherne Lager gute Erfolge bringen würde. Dahingehende Versuche von BEDACHT bestätigten diese Überlegung. Unsere Aufgabe war es nun, sechs gelatinöse und poröse Kollagenpräparate der Firma Braun Melsungen im Knochenlager zu testen.

ALLGEMEINER TEIL

Zum besseren Verständnis der geschilderten Versuche und deren Ergebnisse ist es zweckmäßig, zuerst auf die biochemischen und anatomischen Grundeigenschaften des Implantates und des knöchernen Lagers und auf die Elementarvorgänge bei der Kalzifikation des Knochens einzugehen, soweit diese bis jetzt bekannt sind.

I. Das Bindegewebe

Kollagen ist ein Hauptbestandteil des Bindegewebes und kommt somit in allen Organismen mit Ausnahme der Einzeller vor. Das Bindegewebe ist ein Abkömmling des dritten Keimblattes, des Mesoderms, aus dem sich später auch das Skelet, die Muskulatur, die Blut- und Lymphgefäße und deren zellige Bestandteile, ferner die Milz und die Lymphknoten entwickeln. Es besteht aus drei Hauptbestandteilen, nämlich einem Fasergeflecht, den Bindegewebszellen und der Grundsubstanz, in der die ersten beiden eingebettet liegen.

1. Die Zellen

Die Zellen sind der aktivste Bestandteil des Bindegewebes und von ihrer Funktionstüchtigkeit hängen die beiden anderen Bausteine ab. Sie werden von den Bindegewebszellen, deren typischster Vertreter der Fibroblast ist, synthetisiert. Neben den Fibroblasten finden wir noch die verschiedensten Erscheinungsformen der Bindegewebszellen (Tabelle 1). Diese Vielfalt stellt ein Maß für ihr großes Anpassungsvermögen und die Vielzahl ihrer Aufgaben im Organismus dar.

Zellformen	Aufgaben
Mesenchymzelle	Stammzelle - Zellvermehrung
Retikulumzelle -	Bildung von Grundsubstanzen, Faser- substanzen
Fibroblast - Fibrozyt	Stofftransport - Regulationen
Mastzelle	Bildung von gewebsaktiven Stoffen (Heparin, Serotonin, Histamin)
Monozyt-Histiozyt-Makrophagen	Abwehrsystem, Phagozytose, Ferment- bildner, Wundheilung usw.
Lymphozyten-Plasmazellen	immunologisch kompetentes Zell- system - Abwehr
neutrophile und eosinophile	zelluläres System für akute Ab- wehrvorgänge, Fermentbildung
Granulozyten	
Sehnenzelle-Osteozyt-Chondrozyt	Bildung und Abbau von Faser- und Grundsubstanzen
Fettzellen - Blutzellen	Speicher - Transport - Regulation

Tabelle 1: Die Zellen des Bindegewebes (nach KAISER 1971)

2. Die Grundsubstanz

Die Bindegewebsgrundsubstanz erscheint im Lichtmikroskop als homogene, basophile bzw. metachromatische Masse. Sie enthält eine Reihe von Kohlehydraten, die an Eiweiß gebunden vorliegen. Im einzelnen lassen sich eiweißgebundene, saure Mukopolysaccharide von neutralen (Glykoproteine) unterscheiden. Die biologischen Aufgaben dieser Verbindungen reichen von der Funktion als Schmiermittel der Gelenke über katalysatorische Wirkungen bei der Kalzifikation der Kollagenfasern beim Knochenaufbau bis zur Mitwirkung bei der Regulation des Wasserhaushaltes des Organismus.

3. Die Fasern

Das Fasergeflecht besteht aus verschiedenartigen Fasern, die je nach Art und Funktion des Gewebes in verschiedenem Verhältnis untereinander und zu dem zellhaltigen Stroma vorliegen. Wir unterscheiden elastische Fasern, Retikulinfasern und Kollagenfasern, wovon uns die letztgenannten am meisten interessieren.

II. Die Kollagenfasern

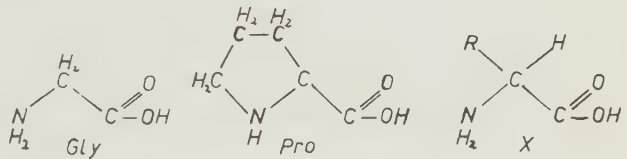
Die Kollagenfasern färben sich im histologischen Präparat mit sauren Farbstoffen an und zeigen bei Hämatoxylin-Eosin- und bei "van Gieson"-Färbung eine rote und bei Azanfärbung eine blaue Farbe (WALLRAFF).

1. Die Struktur und die Biosynthese

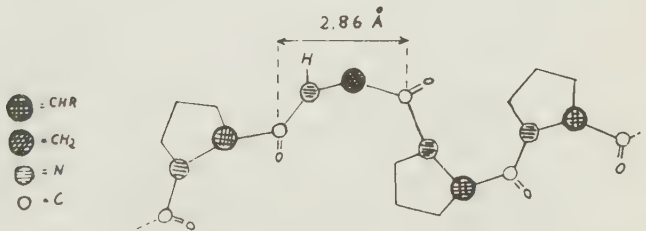
Die kollagenen Fasern gehören neben dem Insulin zu den meist untersuchten Proteinen des tierischen und menschlichen Organismus. Sie werden wie alle Proteine in der Zelle synthetisiert, und zwar in den Fibroblasten. Die entstehende Peptidkette stellt die Primärstruktur dar und hat eine ganz charakteristische Aminosäuresequenz (BOWES, EASTOE). Sie zeichnet sich durch einen hohen Gehalt an Glyzin, Prolin und Hydroxyprolin und an polaren Aminosäuren (Glutamin-, Asparaginsäure, Arginin und Lysin) aus. Die Aminosäuresequenz ist noch nicht völlig aufgeklärt, was verständlich ist, wenn man bedenkt, daß jede Peptidkette aus etwa 1000 Aminosäuren besteht. Die Kette bildet eine Linksschraube (Sekundärstruktur). Drei dieser Peptidketten verwinden sich zu einer rechtsdrehenden Schraube, der sogenannten Triplehelix (Tertiärstruktur) (RAMACHANDRAN u. SASISEKHARAN, RICH u. CRICK). Durch Wasserstoffbindungen quer zur Faserachse zwischen den drei

Peptidketten erhält das Molekül seine Stabilität. Durch chemisch-physikalische Untersuchungen von BOEDTKER und DOTY an Kollagenlösungen konnte für das Molekül die Länge von ungefähr 2800 Å und der Durchmesser von etwa 14 Å und das Molekulargewicht von 360 000 gemessen werden. Dieses dünne Stäbchen wurde von F.O.SCHMITT Tropo-kollagen-(TK)-Molekül genannt (Abb. 1).

Freie Aminosäuren



Peptidspirale, Aminosäuresequenz
(Primärstruktur) erkennbar
Vergrößerung 87 000 000
Entnommen aus P. Karlson
Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart



Peptidspirale Punkt Aminosäure
Vergrößerung 17 500 000



Peptidschraube zur Überschraube verdreht
Sekundärstruktur
Vergrößerung 17 500 000



Dreikettenschraube Tertiärstruktur
Vergrößerung 17 500 000



Tropokollagenmolekül
Vergrößerung 330 000

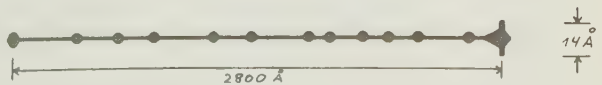


Abb. 1: Die Struktur des Kollagens (nach KÜHN).

Im extrazellulären Raum lagern sich die Tropokollagenmoleküle zu Fibrillen zusammen, dem Prokollagen. Die treibende Kraft bei der Aggregation der TK-Moleküle ist die elektrostatische Ladung, die von positiven und negativen Ladungen auf der Oberfläche der Moleküle ausgeht. Diese Ladungsschwerpunkte entstehen durch die Abwechslung von apolaren Bereichen des Moleküls mit polaren. Die apolaren Bereiche tragen an den Enden ihrer Seitenketten mehr basische Aminosäuren mit positiv geladenen Ammonium- bzw. Guanidiniumgruppen und die polaren mehr saure Aminosäuren mit negativ geladenen Carboxylat-Ionen (KÜHN u. Mit.). Die TK-Moleküle lagern sich jetzt so zusammen, daß möglichst

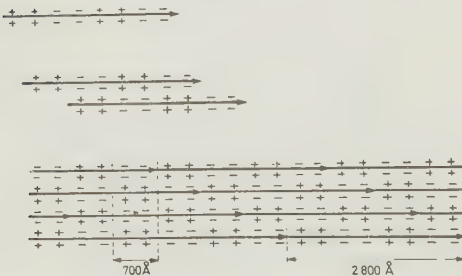


Abb. 2: Gestaffelte Anordnung der TK-Moleküle in den Fibrillen, hervorgerufen durch elektro-statische Anziehungskräfte (nach HODGE und PETRUSCHKA).

die Schwerpunkte der positiven und negativen Ladungen verschiedener Moleküle nebeneinander zu liegen kommen und sich gegenseitig absättigen. Das ist nur möglich, wenn sich die TK-Moleküle jeweils um ein Viertel ihrer Länge gegeneinander versetzt parallel aneinanderlagern (Abb. 2).

Aufgrund dieser typischen Anordnung der TK-Moleküle in den Fibrillen zeigen diese im Elektronenmikroskop eine Querstreifung mit einer Periode von 700 Å. Sie wurde im Jahre 1942 gleichzeitig von HALL u. Mit. und von WOLPERS entdeckt. Die polaren und schweren Bereiche werden als dunkle und die apolaren und leichten Bereiche als helle

Querstreifen sichtbar. Durch die Behandlung der Fibrillen mit Phosphorwolframsäure, Chrom-III-Komplexen und Uranylacetat (KÜHN u. Mit.) werden die Moleküle quer zur Faserrichtung vernetzt und die Querstreifen verdeutlicht.

Die Protofibrille mit ihrer Querstreifung stellt also die Quartärstruktur des Kollagens dar. Neben der nativen Fibrille kennen wir aus Experimenten noch zwei in der Natur nicht vorkommende Quartärstrukturen: die sog. "Long-Spacing-Segmente" (KÜHN u. Mit.) und die "Long-Spacing-Fibrillen" (SCHMITT, GROSS, HIGHBERGER) (Abb. 3).

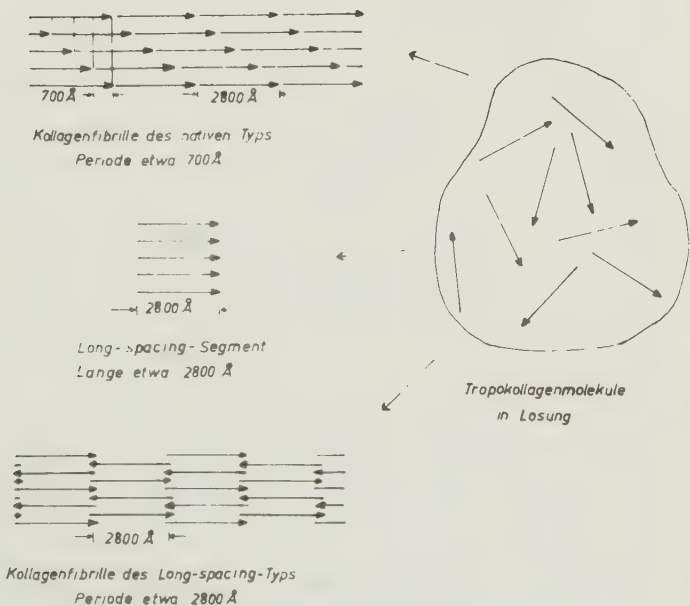


Abb. 3: Zusammenlagerung der TK-Moleküle zu drei verschiedenen Kollagenformen (Quartärstrukturen) (nach SCHMITT).

2. Die Reifung und der Abbau

Nach der Zusammenlagerung der TK-Moleküle zur Fibrille im extrazellulären Raum beginnt dort die Reifung des Kollagens. Es kommt dabei zu einer Verfestigung und Abnahme der Löslichkeit des Kollagens. Zunächst bilden die TK-Moleküle lockere Aggregate, die mit 0,14 M NaCl aus dem Bindegewebe gelöst werden können. Die Moleküle schließen sich dann enger zusammen, bis sie nur noch in 0,45 M NaCl löslich sind. Es liegt dann das sogenannte neutralsalzlösliche Kollagen vor. Nach einiger Zeit geht dieses in das sogenannte säurelösliche Kollagen über, das nur noch in verdünnten Säuren oder sauren Puffern gelöst werden kann. Der letzte Schritt der Reifung führt zum unlöslichen Zustand des reifen Kollagens (GROSS) (Abb. 4).

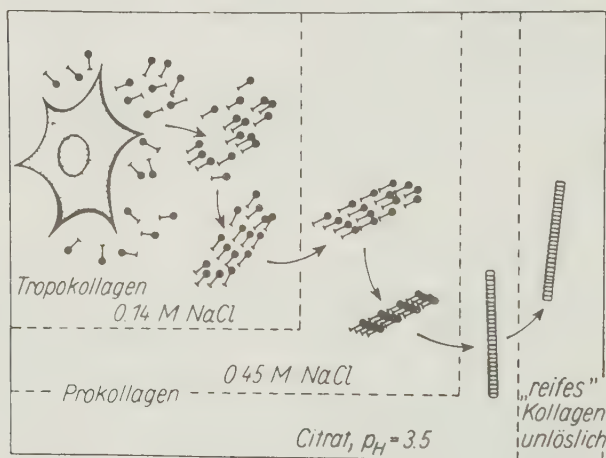


Abb. 4: Entwicklung des Kollagens im Bindegewebe. Übergang vom neutralsalzlöslichen zum säurelöslichen und unlöslichen Kollagen (nach GROSS).

Der Mechanismus der Reifung ist noch nicht geklärt. Man nimmt an, daß die Verfestigung ihre Ursache in der Ausbildung homoiopolarer Bindungen hat, die zu einer Quervernetzung der Kollagenmoleküle führt (HÖRMANN). Es ist möglich, daß Glykoproteine eine wesentliche Rolle dabei spielen (COOPER, PROCKOP) und in der Weise daran beteiligt sind, daß sie durch ihre polaren Gruppen zunächst die Zusammenlagerung der TK-Moleküle zu den Fibrillen fördern und dann diese als Kittsubstanz quervernetzen.

Das reife Kollagen bildet aber nicht den Endzustand des Kollagens, sondern es kommt zu weiteren Änderungen der Eigenschaften, was man als Alterung des Kollagens bezeichnet. Dabei tritt eine Verfestigung und Erhöhung der Zugfestigkeit der Fasern auf durch Zunahme der kovalenten Bindungen innerhalb des Moleküls. VERZÁR konnte mit geeigneten experimentellen Anordnungen die Zugkräfte bestimmen, die ein Maß für die Anzahl der Quervernetzungen geben. Die Abhängigkeit vom Alter ist so streng, daß es gelingt, mit Hilfe dieser Methode Altersbestimmungen von Ratten durchzuführen. Im Laufe der natürlichen Alterung geht sowohl die Synthese des Kollagens als auch der Anteil der löslichen Fraktionen zurück. Eine künstliche Alterung wird beim Gerben von Leder erzielt.

Das reife Kollagen wird im Körper unter physiologischen Bedingungen nur sehr langsam mit Halbwertszeiten von ungefähr 100 Tagen abgebaut (NEUBERGER u. Mit.). Die löslichen Kollagenvorstufen unterliegen einem rascheren Stoffwechsel (Halbwertszeit etwa 25 Tage). Der Körper ist aber auch in der Lage, reifes Kollagen in größerem Maße abzubauen, z.B. bei der Involution des Uterus post partum (WOESSNER, BREWES) oder bei den Metamorphosen der Tiere (GROSS, LAPIERE). Die Versuche zum Nachweis einer körpereigenen Kollagenase bei Säugetieren haben aber

bisher zu nur geringem Erfolg geführt. "Echte" Kollagenasen wurden bis jetzt nur von GROSS u. Mit. bei der Metamorphose von Kaulquappen in deren Schwanzflosse gefunden und eine andere aus *Clostridium histolyticum* isoliert. Für den Säugetierorganismus nimmt man an, daß zuerst Gewebsproteasen (Kathepsine) die intermolekularen Quervernetzungen spalten. Das somit löslich gewordene Kollagen wird nun in einem zweiten Schritt proteolytisch abgebaut, wie aus Untersuchungen von KÜHN u. Mit. bei experimentellem Lathyrismus geschlossen wurde. GRIES vermutet das Vorhandensein einer speziellen Kollagenmukoproteinase neben den Gewebsproteasen.

3. Die Mineralisation

Eine für uns sehr interessante Eigenschaft der Kollagenfibrillen ist die Fähigkeit, Kalziumphosphat ein- und anzulagern. Diese Fähigkeit ist die Voraussetzung für das Entstehen von Knochen, Dentin und anderen harten Geweben. Die native Kollagenfibrille mit ihrer Querstreifungsperiode von 640 Å besitzt die Fähigkeit, als Nukleator für das Kristallwachstum zu dienen. FITTON-JACKSON zeigte im Elektronenmikroskop, daß Apatitteilchen in regelmäßigen Abständen - entsprechend der Identitätsperiode - an bestimmten Stellen der kollagenen Fasern eingelagert sind. Dabei handelt es sich um die Hohlräume, welche bei Zusammenlagerung der Kollagenmoleküle zur nativen Fibrille in der Nähe der überlappenden Endbereiche entstehen (HODGE, PETRUSCHKA). Der Mechanismus der Keimbildung ist noch nicht geklärt. URIST, MOSS und ADAMS kommen bei ihren Untersuchungen über die Kalzifikation von Sehnen zur Annahme eines dreistufigen Mechanismus. Zuerst bildet sich ein löslicher Kalzium-Protein-Komplex innerhalb des Bindegewebsstromas. Durch Phosphatanlagerung bildet sich dann ein zunächst noch löslicher Protein-Kalzium-Phosphat-Komplex. Als

dritter Schritt erfolgt die Keimbildung unter Beteiligung der festen Bindegewebsbestandteile. Nach der Nukleation unterliegt die Mineralisation den physikalisch-chemischen Gesetzen über das Kristallwachstum. Ihr Ausmaß wird durch die Ausdehnung und Anordnung verkalkungsfähiger Grundsubstanz bestimmt. Die Keimbildung ist also für das Kristallwachstum entscheidend. Damit aber die Nukleation erfolgen kann, müssen verschiedene Voraussetzungen gegeben sein: Anwesenheit von bestimmten Fermenten und Fermentsystemen, Abbau von Hemmstoffen, sowie eine bestimmte Konfiguration und Konstitution des Kollagens (MÜNZENBERG).

Die Kenntnisse über die verschiedenen Fermente und ihre Bedeutung für die Mineralisation sind noch unvollständig. Sicher ist, daß die Enzymsysteme der anaeroben Glykolyse, der oxydativen Phosphorylierung und des Zitronensäurezyklus von Wichtigkeit sind, sei es bei der Bereitstellung von organischen Phosphatverbindungen, sei es als Energiespender. Die Depolarisation der Grundsubstanz ist ausschlaggebend für den Eintritt des Verkalkungsvorgangs. DULCE fand, daß der Abbau der Chondroitinschwefelsäure und die Anreicherung von Phosphat die Verknöcherung begünstigen. Andere Bestandteile der Matrix hemmen die Aufnahme von Kalzium- und Phosphationen, z.B. Magnesiumionen, saure, aus menschlichem Serum isolierte Peptide (WADKINS) und Pyrophosphat. Nach Untersuchungen von FLEISCH u. Mit. müssen die Pyrophosphate erst durch entsprechende Fermente, die Pyrophosphatasen, inaktiviert werden. Die Bedeutung der Mukopolysaccharide für den Knochenstoffwechsel scheint darin zu liegen, daß sie im Sinne von Schutzkolloiden die Verknöcherung hemmen. Die Chondroitinschwefelsäure ist aber offenbar nicht nur ein Hemmstoff der Verkalkung, sondern auch in irgendeiner Weise mit der Rekonstitution des Kollagens

verbunden (BACHRA, SOBEL). Neben den physikalischen Eigenschaften des Kollagens sind die zahlreichen Epsilon-Aminolysin- und Hydroxylsyingruppen für die Mineralbindung verantwortlich. Aber trotz allem ist der Vorgang der Kalzifizierung noch lange nicht bis ins letzte aufgeklärt.

4. Die Eigenschaften

Aufgrund der zahlreichen Untersuchungen über die Eigenschaften des Kollagens gelang es bald, Kollagen rein darzustellen. Auf die verschiedenen Methoden kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Es sei dazu auf zusammenfassende Darstellungen von EASTOE und COURTS hingewiesen. Kollagen fand nun sehr schnell Eingang in die Verwendung in der praktischen Medizin. Bevor aber auf die einzelnen Verwendungsmöglichkeiten eingegangen wird, sollen zuerst die Eigenschaften des Materials aufgezeigt werden, die die Anwendung von Kollagen ratsam erscheinen lassen. Dabei fällt als erstes die große mechanische Festigkeit ins Auge, die - je nach den Erfordernissen - in beiden Richtungen verändert werden kann, sei es durch Erhöhung der Anzahl der Querverbindungen zwischen den Molekülen, sei es durch Wärmeeinwirkung (LERCH) oder durch Änderung des pH-Wertes der Umgebung (CHVAPIL, HRUZA). Ähnlich beeinflussbar ist die Quellungsstufe, die Löslichkeitsgeschwindigkeit und die Geschwindigkeit des enzymatischen Umbaus, die sogenannte Resorptionsgeschwindigkeit der Kollagenprothese oder des kollagenen Nahtmaterials.

Eine weitere wichtige Eigenschaft des nativen Kollagens ist seine Antigenizität. Die Tatsache, wie weit einem Präparat diese Antigenizität genommen werden kann, entscheidet mit darüber, ob es z.B.

zur Implantation in den Organismus benützt werden kann. Die Antigenizität von Kollagen ist bewiesen. HAMPERL, LUHR und ROGGATZ fanden im Laufe ihrer Versuche nach Injektion von zerkleinerten Rattenschwanzsehnen in Ratten die starke Art-, ja sogar Individualspezifität des Kollagens, was auf eine ausgeprägte Antigenizität schließen läßt. Bei den Bindegewebserkrankungen, den Kollagenosen, wirken körpereigene Bestandteile des Bindegewebes als Antigene und lösen autoimmunologische Reaktionen aus. CERVINKA u. Mit. und CHVAPIL u. Mit. machten die Erfahrung, daß das Kollagen seine Antigenizität durch die Zubereitung zu einem großen Teil verliert und nur noch ein relativ schwaches Antigen ist. Die langfristige Implantation führte zu keinerlei Gewebsreaktion, die von einer immunologischen Unverträglichkeit zeugen würde. Eine Erklärung für den Verlust der Antigenizität läßt sich aus den Versuchen von F.O.SCHMITT finden. Er setzte voraus, daß die Telo peptide, die sich im polar nicht geordneten Bereich des Kollagenmoleküls befinden und hoch reaktiv sind in Bezug zum Gehalt der Tyrosinreste, auch die Antigenizität bestimmen. Durch die Behandlung mit Pepsin oder Pronasen und Trypsin werden diese Telo peptide abgespalten, so daß dem Kollagen die antigene Eigenschaft genommen werden kann. Neben dieser Vorstellung über den Verlust der Antigenizität durch die Denaturierung halten KIRKANE und GLYNN es für möglich, daß die Determinanten, die für die Spezifität des Kollagens verantwortlich sind, ein Charakteristikum der Helixstruktur sind.

Eine weitere Eigenschaft des Kollagens, die für die Anwendung in der Medizin sehr wichtig ist, ist die Bindungsfähigkeit, d.h. die

Gesamtaffinität dieses faserigen Proteins zu verschiedenen chemisch oder physikalisch auf der Oberfläche des Makromoleküls adsorbierten Stoffen. So können Kollagenprothesen mit Antikoagulantien wie Heparin imprägniert werden oder mit einem Hämostatikum oder Antibiotikum, wodurch die rein physikalischen Wirkungen des Kollagens durch die chemischen der Pharmaka noch ergänzt werden.

WOOD bewies 1962 die schon länger bestehende Vorstellung, daß das Kollagen als Stimulans der Fibrillogenese wirken könne. Er zeigte, daß ein Teil des neutralsalzlöslichen Kollagens als Nukleationszentrum wirkt, d.h. den Übergang des nicht geordneten Knäuels zur Helixstruktur begünstigt und so das Ausreifen des Kollagen beschleunigt. Als weiteren Beweis dieser Vorstellung kann man die Versuche von HERNANDEZ-RICHTER und STRUCK anführen, die durch subkutane und intramuskuläre Injektion von arteigenen und auch von artfremden Kollagenlösungen eine Zunahme der Zugfestigkeit von Narbengewebe um 30 - 50 % am 10. Tage nach der Injektion erzielten.

5. Die Kollagenpräparate in der Medizin

Auf den vorgenannten Eigenschaften des Kollagenmoleküls und deren Beeinflußbarkeit und Steuerbarkeit beruhen nun die im folgenden auszuführenden Anwendungsformen von Kollagen in der Medizin.

Ein wichtiges Anwendungsgebiet für Kollagen ist die Gefäßchirurgie. Man findet zwei Arten von Gefäßprothesen, erstens eine, die mit Kollagen imprägniert oder mit einem der Länge nach zugenähten Film aus Kollagen gedeckt ist. Eine zweite ist gestrickt, und zwar so, daß auf eine Dacronfaser eine oder zwei Kollagenfasern kommen, wodurch der absorbierbare mit dem nicht absorbierbaren Teil befriedigend kombiniert ist (Ethicon). Für die definitive Einheilung der

Prothese ist eine optimale Resorptionsgeschwindigkeit des kollagenen Anteils erforderlich. Sie wird von der Stabilität der Kollagenstruktur, d.h. von ihrer Gerbungsstufe bestimmt. Nach CHVAPIL'S Erfahrungen ist es notwendig, daß innerhalb von sechs Wochen nach der Implantation der kollagene Anteil der Prothese resorbiert wird, denn in dieser Zeit durchwächst das Wirtsgewebe das Gewebe der Prothese, so daß eine Neointima entsteht. Die Innenseite der Prothese kann mit Heparin imprägniert werden, so daß der Blutstrom ungehindert durch die Prothese gehen kann.

Kollagenschwämme und -schaum (CHVAPIL u. Mit.) finden Verwendung als Hämostatika oder als Tampons. Die Blutstillung erzielt man entweder durch Zusatz von Stoffen, die aktiv in den Gerinnungsvorgang eingreifen (Thrombin), oder man nutzt allein die große Oberfläche des Materials aus, um die Gerinnung durch die Schädigung der Thrombozyten einzuleiten. Dort, wo der Schaum mit Blut in Berührung kommt, wird das Blut schnell aufgesaugt. Der Schaum wird zu Gel, löst sich teilweise dabei auf, bedeckt die blutende Fläche mit einem einheitlichen Überzug und tamponiert so die Wunde. Durch Gerbung werden aus dem Schaum die schon erwähnten Schwämme gewonnen, die sich durch ihre hohe Saugfähigkeit auszeichnen und die Struktur und das Aussehen eines Meerschammes haben. Im Gegensatz zum nativen Schaum, der nur durch Bestrahlung sterilisiert werden kann, ist es möglich, den Schwamm mit gasförmigen Sterilisationsmitteln (Äthylenoxyd) zu behandeln.

Zur Verwendung als Nahtmaterial kommen verschiedene Arten von kollagenen Fasern: natürliches, zubereitetes und nicht zubereitetes Kollagen, das aber in unterschiedlichem Ausmaß noch Nachteile bezüglich Länge, Dicke, Antigenizität und Resorptionsgeschwindigkeit der Fasern in sich birgt. Das dritte sind synthetische, kollagene Fäden, die in gleichbleibender Dicke und Festigkeit mit unendlicher Länge und beliebigem Durchmesser gesponnen werden können. Auch die Antigenizität fehlt ihnen. Die bisherigen klinischen Erfahrungen mit diesem Material sind günstig (MILLER u. Mit., BRAUN-FALCO). Eine weitere Anwendung findet Kollagen in Form von Folien und Membranen bei der Deckung von oberflächlichen Hautdefekten. Dabei werden drei Hauptzwecke verfolgt:

1. die Absorption des Wundsekretes,
2. der Schutz der Wunde vor weiterer Beschädigung, vor Wasser- und Eiweißverlust und
3. der Schutz vor bakteriellen Superinfektionen.

WANKE stellte bei Versuchen an Ratten und Kaninchen mit Zweischichtfolien aus Kollagen eine gute Gewebsverträglichkeit fest. KÖHNLEIN testete Kollagenfilmnotverbände. Er beanstandete die Starrheit der Folie und das schnelle Austrocknen und empfahl damals (1966) ihre Anwendung nur bedingt. Dagegen hatte FRIEDRICH u. Mit. gute Erfahrungen mit Kollagenfolien bei der Behandlung von Ulcera cruris gemacht. Von PEACOCK u. Mit. erfahren wir über die Behandlung von Leberdefekten mit gegerbten Kollagenschwämmen. Der Plasmaersatz "Hämacell" der Behringwerke enthält 3,5 g/100 ml einer partiell abgebauten, durch Harnstoffbrücken quervernetzten und dadurch hochpolymerisierten Gelatine. Verschiedene Autoren berichten über gute Erfahrungen mit "Hämacell" (FROESCHLIN, EBERLEIN).

Zuletzt soll noch auf die von BEDACHT u. Mit. angestellten Versuche über die Implantation von heterologem Kollagen in ein knöchernes Lager hingewiesen werden. Er erzielte gute Ergebnisse bei der Auffüllung osteomyelitischer Knochenhöhlen in Kombination mit der Antibiotikatherapie. Das Kollagen wird dabei proteolytisch abgebaut und dient dem einsprossenden Bindegewebe als Leitschiene. Die Versuche, die dieser Arbeit zugrunde liegen, stellen eine Weiterführung der Versuche von BEDACHT dar.

III. Das Knochengewebe

Nach den Ausführungen über das Implantationsmaterial und seine Eigenschaften soll noch auf die Bestandteile des knöchernen Lagers und seine Besonderheiten eingegangen werden.

1. Die makroskopische und die mikroskopische Struktur

Der Knochen ist ein hochspezialisiertes Bindegewebe, das sich durch die Verkalkung der organischen Grundsubstanz auszeichnet. Er erhält dadurch die besondere Festigkeit und Belastbarkeit. Je nach Aufgabe und Funktionszustand bildet sich die Grundsubstanz verschieden aus, was dann nach der Ossifikation in einem Fall zum Faserknochen, im anderen zu dem technisch vollkommeneren Lamellenknochen mit Kompakta und Spongiosa führt.

Durch die Anordnung der Grundsubstanz in Lamellen zwischen Fibrillensystemen rund um zentrale Gefäße in den HAVERS'schen Kanälen ist die Druck- und Zugfestigkeit des Knochens gewährleistet. Die Fibrillen sind die Ausläufer der Osteozyten, die zwischen den Lamellen liegen.

Die Richtung der Fibrillen ist zwischen den aufeinanderfolgenden Lamellen jeweils um 90° gedreht, so daß eine Art Scherengitter entsteht. Der Wanddruck der Lamellen wird durch den Flüssigkeitsdruck im HAVERS'schen Kanal ausgeglichen. Die Gesamtheit eines Lamellensystems und eines zentralen Gefäßes wird Osteon genannt. Neben den zirkulär angeordneten Lamellen der einzelnen Osteone finden sich mehr zur äußeren Oberfläche des Knochens hin auch mehr tangential verlaufende Lamellen, die die zentraler gelegenen Osteone mantelförmig umschließen (äußere Generallamellen). Neben dieser kompakten Anordnung der Knochensubstanz findet man auch noch die spongiöse Bauweise (Abb. 5). Hier sind die Knochenbälkchen entlang der Druck- und Zuglinien, den sog. Trajektorien, angeordnet. Man spricht des-

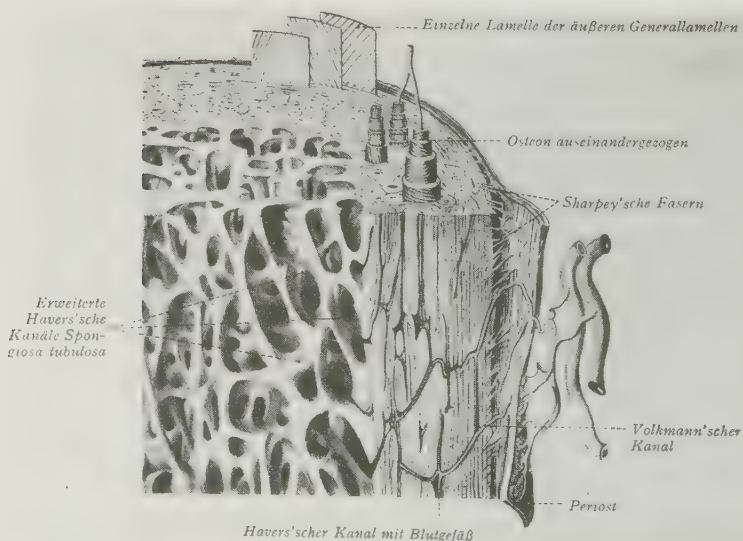


Abb. 5: Schema vom Aufbau eines Knochens (nach BENNINGHOFF).

halb vom "trajektoriiellen Bau" der Spongiosa. Die einzelnen Knochenbälkchen sind von einer Lage Osteoblasten umkleidet, dem sog. Endost. Es entspricht dem Periost, das als kontinuierliche Hülle aus Zellen der äußeren Oberfläche des Knochens anliegt.

Entwicklungsgeschichtlich entstammt der Knochen dem primitiven Bindegewebe, entweder durch direkte Umformung von undifferenzier-tem Mesenchym in Knochen oder über den komplizierteren Vorgang der enchondralen Ossifikation. Abgesehen von seiner Eigenschaft zu verkalken, zeigt der Knochen auch sonst bedeutende Unterschiede zum übrigen Bindegewebe. Er ist relativ zellarm.

2. Die Zellen

Die oben bereits erwähnten Osteozyten, wie die eingemauerten Osteoblasten dann nach der Verkalkung der von ihnen sezernierten Grundsubstanz heißen, liegen weit voneinander entfernt zwischen den Lamellen. Sie ähneln - gleich den Osteoblasten des End- und Periosts - im Ruhezustand den spindelförmigen Fibroblasten des Bindegewebes. Ihre Ausläufer - die Fibrillen - spielen eine große Rolle für ihre Ernährung und den Stoffaustausch. Die Osteoblasten haben eine Lebensdauer von nur drei Tagen. In dieser Zeit bilden sie das etwa dreifache ihres Eigenvolumens an Kollagenfasern und Mukopolysacchariden. Ihr Zytoplasma ist stark basophil und enthält wie die Kerne reichlich alkalische Phosphatase, deren Bedeutung für die Kalzifikation von FLEISCH betont wird.

Neben den Osteoblasten und den Osteozyten gibt es im Knochen noch mehrkernige Riesenzellen, die sog. Osteoklasten, die durch Zusammen-

schluß von Osteoblasten, Osteozyten oder Stromazellen entstehen können. Ihre Funktion ist noch nicht ganz aufgeklärt, aber es ist bekannt, daß sie beim Knochenabbau beteiligt sind, wobei sie die sog. "HOWSHIP'schen Lakunen" im Knochengewebe bilden. Im Elektronenmikroskop werden Mikrovilli sichtbar, die an den dem Knochen zugewandten Seiten der Zelle ausgebildet sind und die Zelloberfläche für die resorptiven Vorgänge um ein Vielfaches vergrößern (KÖLLIKER'S Bürstensaum). Der Reichtum der Osteoklasten an Karboanhydrase läßt Salzsäureproduktion vermuten. Andererseits ist der Abbau des Knochens durch die komplexbildende Zitronensäure möglich. Eventuell bewältigen die Osteoklasten auch den Abtransport der Abbauprodukte (VITTALI).

3. Die Interzellulärsubstanz

Die Interzellulärsubstanz des Knochens wird von den Osteoblasten sezerniert und ist zunächst rein organisch. Man unterscheidet einen geformten Anteil (kollagene Fibrillen - 95 %) und einen ungeformten (Kittsubstanz - 5 %). Über die Kollagenfasern wurde schon ausführlich berichtet. Die Kittsubstanz besteht aus dem Osseomukoid, einem sulfathaltigen Mukopolysaccharid-Protein-Komplex, und dem Osseoalbumoid, dem Knocheneiweiß. Daneben enthält sie noch Wasser, Elektrolyte und Glykogen (WALLRAFF), das als Quelle für organische Phosphorverbindungen angesehen wird.

Die Verkalkung der Interzellulärsubstanz erfolgt nach dem Prinzip der sog. "orientierten Substanzabscheidung" (AMBADY, NEUMAN u. NEUMAN), was bedeutet, daß ein Aufwachsen der einen Substanz auf einer anderen dadurch möglich ist, daß bestimmte molekulare oder auch atomare Abstände der einen Substanz mit denen der anderen weitgehend übereinstimmen, hier: Kollagen und Apatitkristalle (MÜNZENBERG).

4. Die anorganischen Bestandteile

Die anorganischen Knochenbestandteile sind Kalzium-, Phosphat-, Hydroxyl- und Karbonationen, ferner Zitrat und Wasser. Außerdem findet man noch kleine Mengen von Natrium-, Magnesium-, Kalium-, Chlor- und Fluorionen. Der Knochen ist das größte Depot für die im Organismus vorkommenden Ionen. Er enthält 99 % des gesamten Kalziums, 88 % des Phosphates, 80 % des Karbonates, 70 % des Zitrates und 35 % des Natriums (BENNETT). Die wichtigsten Salzverbindungen sind Kalziumphosphat (85 % der Gesamtmenge der Knochensalze), Kalziumkarbonat (10 %), Kalziumchlorid (0,2 %), Magnesiumphosphat (1,5 %), Kalziumfluorid (0,3 %) und Alkalisalze (2,0 %) (LEONHARD). Die Kristallstruktur der Knochensalze entspricht der des Hydroxylapatits mit der allgemeinen Formel $3 \text{Ca}_3 (\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca} (\text{OH})_2$, wobei die Hydroxylgruppe gegen andere Ionen austauschbar ist (McLEAN u. URIST). Die kleinst mögliche Grundeinheit, in der alle am Molekül beteiligten Ionen untergebracht sind, hat die Maße $9,4 \times 9,4 \times 6,9 \text{ \AA}^3$ (FOURMAN). Die c-Achse der Grundeinheiten liegt parallel zur Faserachse des Kollagens sowohl in der Grundsubstanz als auch in den Fibrillen. Die Anordnung der Kristalle ergibt ein Muster mit einer Periodik von 640 Å entsprechend der Querstreifung des Kollagens. Die Dicke der tatsächlich vorkommenden Kristalle beträgt nur wenige Grundeinheiten (Abb. 6). Diese Kristalle bieten daher eine sehr große Oberfläche pro Volumeneinheit, man schätzt $150 \text{ m}^2/\text{g}$ Knochensalz.

5. Der Stoffwechsel

Zusammen mit den Oberflächen der Kapillaren und der Zellen stellt die Kristalloberfläche die Austauschfläche für die Stoffwechselvor-

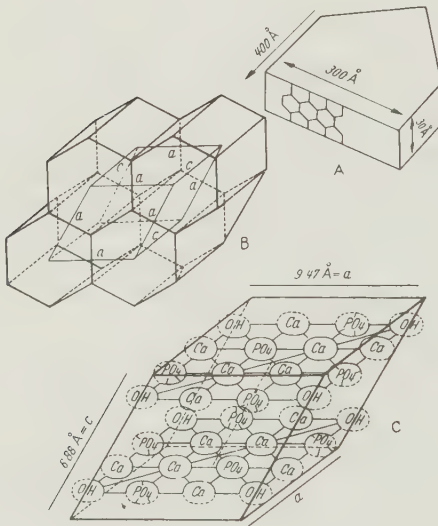


Abb. 6. A. Teilstück eines Hydroxylapatitkristalles.

B. Vergrößerte Darstellung der Grundeinheit in hexagonaler Anordnung mit eingezeichneten Achsen.

C. Anordnung der Atome in einer vereinfachten Grundeinheit des Hydroxylapatits (nach DALLEMAGNE).

gänge im Organismus dar. Diese werden durch viele, verschiedene Regulationsfaktoren gesteuert und sind besonders vom Alter des Knochens abhängig. Zu jeder Lebenszeit finden sich im Knochen junge, stoffwechselaktive und alte, hochmineralisierte Osteone nebeneinander. Mit zunehmendem Alter des Organismus nimmt mit dem Wachstumsstillstand besonders die Zahl der letzteren absolut und relativ zu. Die Hauptregulatoren für den Stoffwechsel des Knochens sind das Vitamin D und sein Antagonist, das Parathormon, das Kalzium aus dem Knochen mobilisiert, sobald der Serumkalziumspiegel unter einen bestimmten Sollwert sinkt. Durch die Stimulation der Osteoklasten, die über die Sekretion von Karboanhydrase eine lokale

Anreicherung von Wasserstoffionen bewirken, kommt es dann zum Abbau der Mineralsalze (DULCE u. Mit.). Oestrogene scheinen den Knochenaufbau prinzipiell zu fördern. Den Androgenen wird ein antagonistischer Effekt zugeschrieben (DALLEMAGNE). Glukokortikoide und ACTH-Applikation verringern die Kalziumfixation und erhöhen die Kalziumausscheidung (UEHLINGER). Das Wachstumshormon der Hypophyse fördert das Knochenwachstum, ebenso das Schilddrüsenhormon. Bei Hypothyreose ist die Zuwachsrate deutlich herabgesetzt (BAUER u. Mit.).

6. Der Umbau und die Kallusbildung

Der ununterbrochene Stoffaustausch zwischen den Zellen einerseits und den Gefäßen andererseits ist die Grundlage für den das ganze Leben fortwährenden Umbau des Knochengewebes. Im Laufe des Lebens unterliegt er bezüglich seiner Intensität gewissen Schwankungen. Während des Wachstumsalters überwiegt der Anbau, zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr halten sich An- und Abbau die Waage, so daß die Masse der Knochensubstanz erhalten bleibt. Im Alter überwiegt der Abbau, was zum klinischen Bild der Osteoporose führt. Auch in den einzelnen Knochen variiert die Umbaurate: so hat die Spongiosa eine dreimal höhere als die Kompakta (FROST), was sich wohl durch die große Oberfläche und Porosität und der damit verbundenen besseren Vaskularisation der Spongiosa erklären läßt. Bei dieser dauernden, unmerklichen Erneuerung der Knochensubstanz sprechen wir vom sog. "schleichenden Ersatz". Er ist die Ursache für die große Leistungsfähigkeit des Skelets bis ins hohe Alter (UEHLINGER, PULS). Dadurch, daß der Knochen dauernd im Umbau begriffen ist, kann er auf veränderte, physiologische Beanspruchung, z.B. mechanische

Krafteinwirkung, mit Umlagerung, mit Substanzan- und abbau antworten.

Die Fähigkeit zur dauernden Erneuerung kommt dem Organismus auch bei der Frakturheilung zugute. Der verletzte Knochen bildet ein vollwertiges, neues Gewebe. Dies kann auf zwei Wegen geschehen: 1. durch die primäre Knochenheilung ("soudure autogene" - DANIS 1949), wobei aber jegliche mechanische Irritation im Bereich des Frakturspaltes ausgeschaltet werden muß, und 2. über die Bildung eines speziellen Narbengewebes, den Kallus. Bei der direkten Knochenbruchheilung schieben sich die Osteone von beiden Fragmenten her den Spalt überbrückend ins gegenüberliegende Fragment vor. Die Mehrzahl der Frakturen heilt aber über den Kallus, also sekundär. Der Kallus kann angiogen entstehen (ohne mechanische Irritation) (KROMPECHER) oder auf dem Weg über Bindegewebe bei Einwirken von Zug- und Scherkräften oder über Knorpel bei Druckeinwirkung mit minimalen Scherkräften. Im Laufe von Monaten und Jahren wird das Kallusgewebe in lamellären Knochen umgebaut. Zwei Theorien über den Mechanismus der Kallusbildung standen sich lange Zeit gegenüber: die Osteoblastenlehre (G.AXHAUSEN) und die Induktionslehre (LEVANDER), bis W. AXHAUSEN zeigte, daß die beiden Theorien vereinbar sind. Primär bilden die präformierten Osteoblasten den neuen Knochen, während in der zweiten Phase das vom Bindegewebe aufsprossende "pluripotente Keimgewebe" zum jungen Knochen ausdifferenziert.

7. Die Nekrose und die Entzündungen

Die Kallusbildung findet sich nicht nur bei der Reparation von Frakturen - seien es traumatische oder seien es "spontane", d.h.

Ermüdungsfrakturen als Folge pathologischer Primärveränderungen - sondern auch bei entzündlichen Prozessen. Die Kallusbildung ist eine Art der Antwort des Knochens auf unphysiologische Änderungen seiner Umgebung, seiner Ernährung oder allgemein der Funktionen des Gesamtorganismus. Die andere Art ist der Abbau von Knochensubstanz, die Nekrose. Auch sie tritt im Rahmen der Frakturheilung auf, ebenso wie entzündliche Erscheinungen. Bei der Fraktur eines Knochens kommt es an den Frakturende n zur Unterbrechung der Gefäßstrombahn. Die Ernährung ist in den frakturspalt-nahen Abschnitten nicht mehr gewährleistet. Es kommt zur Nekrose und Erweiterung des Bruchspaltes. Die Abbauprodukte bewirken einen starken Anstieg der lokalen Azidität. Es finden sich dieselben Veränderungen des osmotischen und onkotischen Milieus wie bei einer Entzündung. Auch die anderen klassischen Zeichen der Entzündung sind nachweisbar. KÜNTSCHER erzeugte 1939 bei Vorversuchen für die Marknagelung durch Einführung eines sterilen, aber rostenden Drahtes zufällig eine Entzündung des Knochens mit starker, reaktiver Bildung von angiogenem Kallus. Er stellte sich nun die Frage, ob die Entzündung die Ursache für die Entstehung des Kallus ist, und fand seine Vermutung im Experiment bestätigt. Weitere Versuche mit verschiedenen rostenden und nicht rostenden Metallen (Gold, Platin, Stahl) und anderen Stoffen (Bakterientoxinen) bewiesen, daß der Vorgang des Rostens einen entzündlichen Reiz für den Knochen darstellte, der darauf sofort mit Kallusbildung geantwortet hat. Im Laufe der Versuche entwickelte sich ein klinisches Bild, das vollkommen demjenigen der eitrigen Osteomyelitis mit Totenladenbildung und Quapen glich. Man kann geradezu von einer "aseptischen

Osteomyelitis" sprechen. Im bakteriologischen Ausstrich finden sich keine Eitererreger, aber reichlich Leukozyten und Entzündungszellen.

Die weit häufigere Form der Osteomyelitis ist aber die bakterienbedingte Entzündung des Knochengewebes. Man unterscheidet nach der Ätiologie die akute (exogen oder hämatogen) und die chronische Osteomyelitis. Bei beiden Formen läßt sich der Erreger im Eiter nachweisen (DIEMER). Die bakteriologische Untersuchung ist ein wichtiger Schritt zur Diagnose der Osteomyelitis. Sie ist relativ einfach und schnell zu stellen mit Hilfe der Anamnese, des Röntgenbildes (eventuell Schichtaufnahmen) und der Kontrastdarstellung der Fistelgänge. Feinere diagnostische Maßnahmen sind die Szintigraphie und die Knochenangiographie (BEDACHT). Die Therapie chronisch-infizierter Knochenhöhlen ist ähnlich wie die der aseptischen, von der im folgenden noch ausführlicher berichtet werden wird.

IV. Die aseptischen Knochenhöhlen

Mit dem Namen "aseptische Knochenhöhlen" bezeichnet man Defekte am Knochen, die nicht durch Infektionen des Knochengewebes entstanden sind und in denen sich keine Erreger nachweisen lassen. Nach der Art ihrer Entstehung kann man verschiedene Formen unterscheiden.

1. Die Formen

Als erstes sind die solitären Knochenzysten des Jugendlichen zu nennen. Sie haben ihre Ursache in erbbedingten Knochenbildungs-

störungen im Sinne eines Hamartoms. Bei den aneurismatischen Knochenzysten ist das Ausgangsgewebe ein gefäßbildendes Bindegewebe. Neben diesen spontan entstehenden aseptischen Knochenhöhlen kommt es bei der Auslöffelfung von Tumoren oder bei Palliativoperationen von Knochenmetastasen zu ähnlichen Defekten. Zu den Tumoren, die durch Ausschälen behandelt werden können, zählen hauptsächlich die benignen und die semimaligen Neubildungen wie Chondrome, Myxochondrome, Chondroblastome, Fibrome und Lipome (sehr selten), ferner die Osteoklastome (Riesenzellgranulome) und das Eosinophile Granulom (REIFERSCHIED). Bei den malignen Tumoren sind meist schwerere Eingriffe indiziert, um mit einiger Sicherheit ein Rezidiv zu verhindern, oder man muß zur Strahlentherapie übergehen. Der dritte Weg, auf dem aseptische Knochenhöhlen entstehen, ist iatrogen, nämlich bei der Gewinnung von autologer Spongiosa zur Auffüllung von anderen Defekten.

2. Die Diagnostik und die Therapie

Die Diagnostik der Tumoren und Zysten stützt sich im wesentlichen auf die röntgenologische Darstellung. Oft werden die jugendlichen Knochenzysten und Hamartome zufällig als Nebenbefunde im Rahmen einer Allgemeinuntersuchung entdeckt oder - seltener - nach Spontanfrakturen. Bei der genauen Abklärung der Prozesse sind neben dem Röntgenbild und der Anamnese (eventuell vorausgegangenes Trauma) die Kontrastdarstellung der Gefäße im Tumorgebiet, die histologische Untersuchung von Biopsien und die Szintigraphie von Wichtigkeit.

HELLNER, der auch eine Einteilung der osteogenen Geschwülste und der Tumoren im Knochengewebe bezüglich ihrer Dignität gegeben hat,

weist darauf hin, daß eine alleinige Kürettage der Zysten und Tumoren nicht genüge. Die radikale Entfernung des Herdes ist anzustreben, und die Höhle muß mit einem geeigneten Material ausgefüllt werden. Bei der Implantation wird folgendermaßen vorgegangen: Zuerst wird ein Zugang zum Tumor geschaffen, danach wird die Höhle ausgeräumt, aufgebohrt und gespült. Sie muß dann lückenlos mit dem Implantat aufgefüllt werden, damit dieses guten Kontakt zum knöchernen Lager erhält. Der primäre Wundverschluß ist von entscheidender Bedeutung für die Heilung. Nach der Operation muß eine möglichst vollkommene Ruhigstellung des betroffenen Abschnittes des Knochens angestrebt werden. Als Implantate wurden bis jetzt vor allem auto-, homo- und heterologe Knochenmaterialien verwendet. Auch heterologes, denaturiertes Kollagen kam schon in der Klinik zur Anwendung (BEDACHT).

SPEZIELLER TEIL

I. Die Arbeitsmethode

Die im folgenden beschriebenen Versuche wurden an 24 erwachsenen Kaninchen beiderlei Geschlechtes durchgeführt. Sie hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 2,7 kg. Die Narkose wurde bei allen Versuchstieren mit Nembutal (1 ml pro kg Körpergewicht) intravenös durchgeführt. Nach dem Rasieren der Haare wurde das Operationsgebiet mit 5%iger Jod-Alkohol-Lösung, bzw. mit farbloser 0,6%iger Merfen-Lösung angestrichen. Wir legten den Hautschnitt unterhalb des Kondylus medialis der rechten Tibia des Tieres. Der Knochen wurde unter schonender Präparation der Weichteile freigelegt und das Periost nach Inzision in Faserrichtung stumpf zur Seite geschoben, so daß der Knochen in einem Bereich von etwa 1 cm² zugänglich war. Hier wurde mit Hilfe einer Rotationssäge ein rechteckiges Knochenfenster ausgeschnitten, das im Durchschnitt die Maße 3 x 7 mm² hatte, aber je nach Größe des Operationsitus variierte. Der Knochendeckel wurde abgehoben und in steriler Kochsalzlösung aufbewahrt. Die Markhöhle wurde ausgeräumt und mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült und anschließend mit dem jeweils zu prüfenden, heterologen Kollagen-Implantat ausgefüllt. Von dem gelatinösen Kollagen wurde etwa 1 ml implantiert, während von den porösen Kollagenpräparaten Stücke von etwa 3 cm Länge und 1 cm Breite in die Markhöhle gebracht wurden. Danach wurde der Knochendeckel wieder eingesetzt und durch Periost- und Muskelnahrt fixiert. Nach dem Hautverschluß mit Knopfnähten wurde das Operations-

gebiet mit Nebacetinpuder bestreut und mit Nobecutan-Spray abgedeckt, was jeden Verband überflüssig machte und zu keiner Reizung der Haut der Versuchstiere Anlaß gab.

Nach Ende einer Versuchszeit von 30 Tagen wurden die Tiere geopfert und die beiden Tibiae im Knie- und Sprunggelenk exartikuliert, von den Weichteilen befreit und röntgenologisch untersucht und verglichen. Danach wurde die rechte Tibia im Operationsbereich osteotomiert. Aus der Markhöhle wurde ein Abstrich für die bakteriologische Untersuchung entnommen. Durch einen zweiten Sägeschnitt wurde eine Knochenscheibe für die histologische Untersuchung gewonnen.

II. Die Ergebnisse der Versuche

1. Das gelatinöse Kollagen

Das bei der ersten Gruppe von Tieren verwendete Kollagen besteht aus reiner, heterologer Gelatine. Es ist zähflüssig und wird in kleinen Beuteln von $5 \times 5 \text{ cm}^2$ mit etwa 10 - 15 ml Inhalt in steriler Verpackung geliefert.

a) Nach 30 Tagen waren drei der untersuchten Tibienpaare makroskopisch unauffällig, wobei sich das jeweils operierte Schienbein vom gesunden nur durch die narbige Verwachsung der umgebenden Weichteile unterschied. Die rechte Tibia des vierten Tieres war etwas aufgetrieben und kolbig verdickt. Der Umfang des Knochens war im Operationsgebiet auf das 1,5fache angewachsen.

b) Auf den Röntgenbildern von drei der untersuchten Tiere zeigte sich, daß der Knochendeckel reizlos eingehellt ist ohne überschießende Reaktionen der Umgebung (Abb. 7). Die Ränder des Deckels sind in

einem Fall noch ganz schwach skizziert. In dem vierten Fall ist der Knochendeckel fibularseits gut eingeheilt mit kräftiger Kallusbil-



Abb. 7.

dung, was zu einer Verdickung der Kortikalis auf das Doppelte führte. Markraum, Kortikalis und Periost sind unauffällig. Medial findet sich eine überschießende Reaktion des Periosts im Sinne einer abgelauften Periostitis, außerdem noch eine Aufhellung, die infektiösverdächtig ist.

c) Bei der bakteriellen Untersuchung konnten in nur einem Fall Keime gezüchtet werden.

Es fanden sich mäßig viel anhämolytische Streptokokken

und koagulase-positive Staphylokokken (Staph. aur.). Die anderen drei Kulturen zeigten nach 48 stündiger Bebrütung kein Wachstum.

d) Die histologischen Präparate zeigten, daß in der Markhöhle bei allen vier Tieren ein kräftiges Granulationsgewebe entstanden war, das in das eingebrachte Kollagen eingesproßt war. In der Mitte des Markraumes sind noch Reste des Kollagens zu finden. Im Granulationsgewebe liegen zahlreiche, weitverzweigte, neugebildete Knochenbälkchen mit kräftigen Osteoblastensäumen (Abb. 8). Links im Bild sprossen Osteoblasten direkt in das Kollagen ein, was man am unmittelbaren Übergang von Knochenbälkchen in strahlenförmiges,

kollagenes Fasergewebe erkennen kann..

In allen Fällen war der Knochendeckel über mehr oder weniger kräftige Kallusbrücken eingebaut.

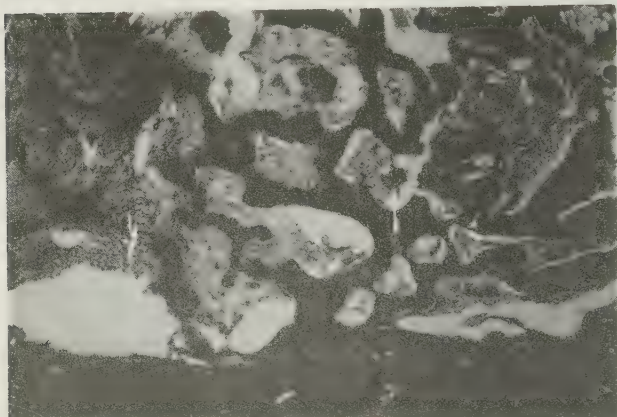


Abb. 8: Gelatinöses Kollagen (van Gieson-Färbung, Vergrößerung 4 x 12,5).

2. Das poröse Kollagen und das Kollagen K-1205

Im Laufe der Versuche verwendeten wir sechs Kollagenpräparate.

Nachträglich erfuhren wir von der Firma BRAUN, Melsungen, daß zwei der geprüften Kollagene identisch waren, nämlich das poröse Kollagen und das Kollagen K-1205. Beides ist das normale Kollagen-Implantat-BRAUN, d.h. heterologes Kollagen, das mit verschiedenen Oxydantien aufbereitet ist. Der einzige Unterschied zwischen beiden war die Form. In einem Fall wurde es als quadratischer Fleck mit der Seitenlänge 5 cm und der Höhe 1 cm geliefert, im anderen hatte es

etwa zylindrische Form mit dem Durchmesser von etwa 3 cm und 10 cm Länge. Beide Präparate waren steril verpackt. Da die Untersuchungen gleichwertige Ergebnisse ergaben, werden die beiden Gruppen zusammengefaßt und gemeinsam geschildert.

a) Die Hälfte der mit Implantaten versehenen Schienbeine waren nach 30 Tagen makroskopisch unauffällig. In zwei Fällen fanden sich im Implantationsbereich einmal eine etwa haselnußgroße und einmal drei stecknadelkopfgroße Zysten mit weichem, gallertartigem Inhalt. Sie standen in lockerer Verbindung zum Knochenfenster. Die Haut darüber

war gut verschieblich. Nach Entfernung der Weichteile konnten an zwei Tibien spindel- bis kolbenförmige Auftreibungen erkannt werden.

b) Röntgenologisch konnten bei der Hälfte der Tiere entzündliche Prozesse in der Markhöhle der rechten Tibia festgestellt werden. Im Operationsgebiet waren die Knochen spindelförmig verdickt, in einem Fall auf den dreifachen Durchmesser der vergleichbaren gesunden Seite. In zwei Fällen wies die schummerige, wolkige Zeichnung



Abb. 9

auf entzündliche Herde hin. Die Verdickung der anderen Tibien ist als eine überschießende Reaktion auf entzündliche Reize im Sinne

einer Osteomyelitis zu deuten, wobei aber die Infektion vom Organismus noch beherrscht wird. Die Kortikalis war unterhalb der Herde teilweise wallartig verdickt, was dahingehend zu deuten ist, daß der Organismus versucht, den entzündlichen Prozeß gegen die Umgebung abzukapseln und auf möglichst engem Raum begrenzt zu halten. Bei den übrigen Tieren (Abb. 9) war der Knochendeckel jeweils gut eingeseilt und der Knochendeckel über Kallusbrücken fixiert. Der Osteotomiespalt ist noch schwach zu erkennen, die Kortikalis weist eine geringe Stufenbildung auf.

c) In der Hälfte der angelegten, bakteriologischen Kulturen war nach 48 stündiger Bebrütung keinerlei Wachstum zu finden. Bei den infizierten Präparaten waren die Erreger Staphylokokken (koagulase-positiver Staph.aur.) und vergrünende Streptokokken.

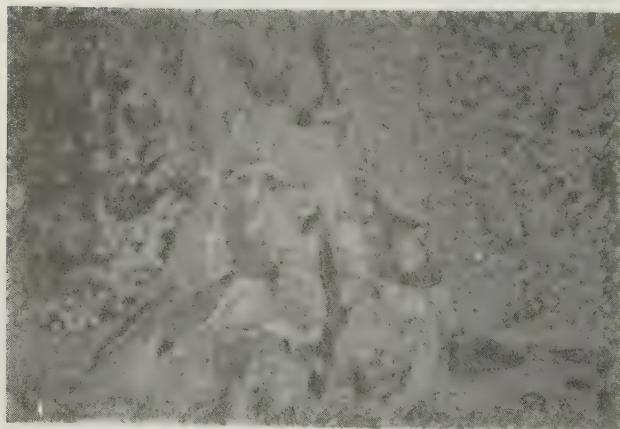


Abb. 10. Poröses Kollagen (K-1205) (HE-Färbung, Vergrößerung 4 x 12,5).

d) Aus den histologischen Präparaten war zu ersehen, daß sich in den 30 Tagen nur wenig Granulationsgewebe entwickelt hatte. In der Markhöhle findet sich noch reichlich Restmaterial des eingebrachten Kollagens (Abb. 10, links im Bild). Die Entwicklung von neuem Knochengewebe ist spärlich, doch sind die Osteoblastensäume kräftig ausgebildet. Das Granulationsgewebe ist von reichlich Fettzellen durchsetzt. Die Kortikalis war in einem Fall durch überschießende, vom Periost ausgehende Kallusbildung auf das Doppelte verdickt, ansonsten aber unauffällig.

3. Das Kollagen K-1105/a

Das hier verwendete Kollagen K-1105/a besteht aus 80 Teilen heterologem Kollagen, 12,5 % Silikonöl und 10 Teilen Alginat. Es ist porös und wird steril verpackt in der Form quadratischer Flecke ($5 \times 5 \text{ cm}^2$) mit der Höhe 1 cm geliefert.

a) Bei der Sektion zeigte sich, daß bei zwei der Tiere die rechte Tibia im Operationsgebiet aus unbekannter Ursache gebrochen war. Ausgedehnte Hämatome durchtränkten die umgebenden Weichteilgewebe. Bei den übrigen Tieren waren keine auffälligen Befunde zu erheben.

b) Auf den Röntgenbildern war zu sehen, daß durch die Krafteinwirkung bei der Frakturierung und durch den Druck der Blutung die Knochendeckel aus dem Fenster herausgehoben und disloziert worden waren. Sie waren nicht fixiert. Bei dem dritten Tier zeigte die Umgebung des Knochenfensters eine wolkige, schummerige Zeichnung, die auf einen entzündlichen Prozeß hinweisen dürfte. Für eine Infektion spricht auch die Sequestrierung eines proximal gelegenen Knochenstückes. Im dargestellten Operationssitus (Abb. 11) ist

der Knochendeckel noch deutlich erkennbar. Er scheint noch nicht fix eingebaut zu sein, wenn auch nicht mehr dislozierbar. Der Knochen ist spindelförmig verdickt und zeigt proximal des Fensters



Abb. 11.

eine stecknadelkopfgroße, helle Resorptionszone. Die Verdickung der Kortikalis auf das 1,5- bis 2fache der vergleichbaren, gesunden Seite ist durch eine verstärkte osteoplastische Reaktion der Umgebung verursacht.

c) Bei der bakteriologischen Untersuchung zeigten zwei der Kulturen nach 48 stündiger Bebrütung kein Wachstum. In den anderen Fällen konnten *Proteus mirabilis* und *Pseudomonas pyocyanea* gezüchtet werden.

d) Das histologische Präparat zeigte in einem Fall, daß der vormals dreieckige Querschnitt durch die Tibia durch überschießende Kallusbildung an der äußeren Knochenoberfläche auf ein ovales Format vergrößert war und den doppelten Durchmesser hatte. Durch die starke Knochenneubildung wurde der Knochendeckel abgehoben. Die Knochenneubildung ging vom Periost aus und drang in die Markhöhle vor. Im Markraum findet sich noch reichlich Kollagen. In den anderen Fällen war keine Knochenneubildung zu erkennen. Reichlich kollagenes Implantationsmaterial mit mäßig vielen Fettzellen

füllte die Markhöhlen aus (Abb. 12. rechts unten im Bild).

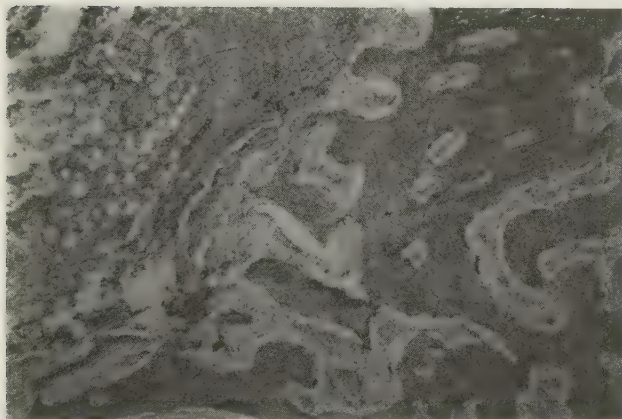


Abb. 12. Kollagen K-1105/a (Azan-Färbung, Vergrößerung 4 x 12,5).

4. Das Kollagen K-1105/b

Das bei der folgenden Serie verwendete Kollagen K-1105/b setzt sich aus 80 Teilen heterologem Kollagen, 25 % Silikonöl und 20 Teilen Alginat zusammen. Es ist schaumig und porös aufbereitet und sitzt einer faserigen, kompakteren Schicht auf, die aber vor dem Einbringen in die Markhöhle entfernt wird. Das Kollagen ist bei Lieferung steril verpackt.

a) Nach dem Entfernen der Weichteile von den exartikulierten Tibien wurde in drei Fällen eine leichte Verdickung des Knochens sichtbar, aber sonst keine auffälligen makroskopischen Befunde erhoben. Die vierte Tibia war normal dick und zeigte zwei 1 mm hohe Knochenstufen proximal und distal des Knochenfensters.

b) Bei der röntgenologischen Untersuchung war ein Knochendeckel nicht zu erkennen. Der Kallusreiz war zufriedenstellend und führte zu einer Nasenbildung der Kortikalis. Ein zweiter Knochen-



Abb. 13.

Kallusreiz des Kollagens war aber noch so gut, daß der Defekt halb mit Knochengewebe ausgefüllt wurde. Die Kortikalis ist reaktiv auf das dreifache ihrer ursprünglichen Stärke verdickt (vergl. gesunde Seite).

c) Auf zwei der angelegten bakteriologischen Kulturen zeigte sich nach 48 stündiger Bebrütung kein Wachstum. Auf der dritten Platte wuchsen mäßig viele hämolysierende Staphylokokken (Staph.aur.), ebenso in der Bouillonkultur.

d) Bei der histologischen Untersuchung war in zwei Fällen der Kno-

deckel ist ebenfalls gut eingeeilt, zeigt aber lateral entzündliche Höhlenbildungen. In einem anderen Fall sind auch resorptive, runde Höhlen distal des Fensters und proximal im Tibiakopf entstanden. Der Knochendeckel ist nur proximal fixiert. Die lateralen Osteotomiespalte sind nur teilweise durch Kallus überbrückt. Auf der abgebildeten Aufnahme (Abb. 13) ist erkennbar, daß der Knochendeckel abgehoben und nicht eingeeilt ist. Der

chendeckel nicht eingeheilt. Die Ränder des Knochenfensters sind abgerundet und kolbig verdickt durch heftige Kallusbildung. Im

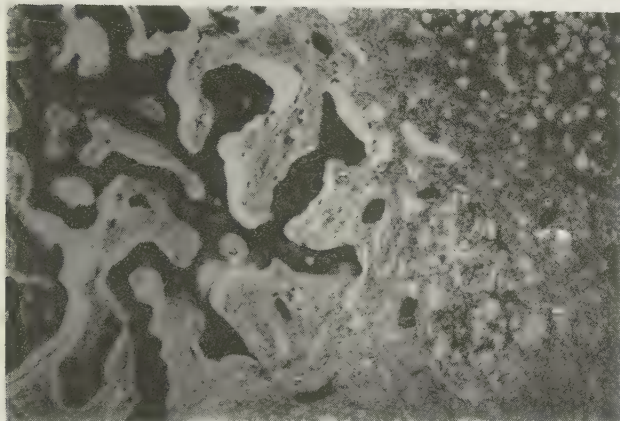


Abb. 14. Kollagen K-1105/b (van Gieson-Färbung, Vergrößerung 4 x 12,5).

ritten Präparat (Abb. 14) sieht man geflechtartigen, geweihartig verzweigten Knochen (links im Bild), der vom Periostbereich in die Markhöhle einwächst. Die Osteoblastensäume sind gut ausgebildet. Die Markhöhle ist ausgefüllt von stark entwickeltem, mäßig fettzellreichem Granulationsgewebe (rechts im Bild). Das vierte Präparat zeigte, daß die eine Seite des Knochenfensters auf das dreifache verdickt war. Durch die üppige Kallusbildung wurde der Knochendeckel eingebaut. Im Markraum fand sich reichlich Granulationsgewebe und Reste des eingebrachten Kollagens.

5. Das Kollagen K-1105/c

Bei der letzten Gruppe von Versuchstieren wurde das Kollagen

K-1105/c implantiert. Es besteht aus 80 Teilen heterologem Kollagen, 50 % Silikonöl und 40 Teilen Alginat. Es sitzt einer dichten, faserigen Schicht auf, die aber vor dem Einbringen in die Markhöhle entfernt wird. Das Kollagen ist porös und wird in steriler Verpackung in quadratischer Form mit etwa 5 cm Seitenlänge und 1 cm Höhe geliefert.

a) Die makroskopischen Befunde waren unauffällig. Die Schienbeine waren nur gering verdickt (< 1 mm) und glatt, bis auf eine kleine Kallusstufe proximal des Knochenfensters in einem Fall.

b) Das Röntgenbild (Abb. 15) zeigt, daß der Knochendeckel teil-



Abb. 15.

weise steril resorbiert und durch Kallus ersetzt wurde. Im Markraum sind keine entzündlichen Veränderungen sichtbar. Die Kortikalis ist distal vom Knochenfenster reaktiv auf das etwa Doppelte der gesunden Seite verdickt. In zwei Fällen stellte der Knochendeckel einen Fremdkörperreiz dar und regte die Knochenneubildung an, wodurch er fixiert wurde. Der vierte Deckel wurde durch starke Kallusbildung aus dem Fenster gehoben, das durch resorptive Vorgänge oval erweitert war.

c) Drei der bakteriologischen Abstriche aus der Markhöhle waren steril. In einem Fall konnten aus der Bouillonkultur wenige Staphylokokken (Staph. aur. et alb.) gezüchtet werden.

d) Bei der histologischen Untersuchung fand sich in der Markhöhle des einen Tieres (Abb. 16) eine starke Knochenneubildung, mit zum Teil sehr frisch entwickelten Knochenbälkchen (Bildmitte). Der Knochenneubildung nach zentral anliegend folgt ein Mantel von dichterem Bindegewebe. Rechts oben im Bild ist Kompakta des Knochens zu sehen. Die Osteoblastensäume sind nicht so ganz deutlich ausgebildet wie in einem anderen Fall dieser Serie, wo die Knochenneubildung vom periostalen Bereich ausging. Die Markhöhle war frei von Ossifikation, es fand sich noch reichlich kollagenes Restmaterial. In den beiden anderen Fällen war die Kortikalis reaktiv verdickt. Die Osteoblastensäume waren kräftig ausgebildet. Der Markraum enthielt noch Kollagen und reichlich Granulationsgewebe.

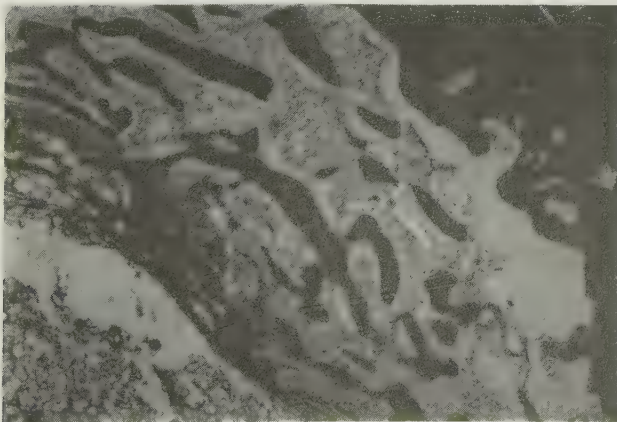


Abb. 16. Kollagen K-1105/c (van Gieson-Färbung, Vergrößerung 4 x 12,5)

III. Die Bewertung der Ergebnisse

Aufgrund der ebengeschilderten, tierexperimentellen Versuche und der davon erhobenen makroskopischen, röntgenologischen, bakteriologischen und histologischen Befunde kann folgendes über die untersuchten Kollagenpräparate ausgesagt werden:

1. Das gelatinöse Kollagen hat sich bei der Implantation in die aseptische Knochenhöhle bei einer Beobachtungszeit von 30 Tagen am besten bewährt. Es wurde bis auf einige im Zentrum der Markhöhle gelegene Reste vom einsprossenden Granulationsgewebe abgebaut und dabei als Leitschiene benutzt. Die vom Endost aus neu entstandenen Knochenbälkchen weisen kräftige Osteoblastensäume auf. Die



Abb. 17. Gelatinöses Kollagen (HE-Färbung, Vergrößerung 10 x 12,5). Links oben im Bild Kompakta des Knochens. Im darunterliegenden Granulationsgewebe zahlreiche, neugebildete, kleine Knocheninseln. Kräftig ausgebildete Osteoblastensäume. Rechts noch Kollagenreste und wenige Fettzellen.

Knochendeckel, die nach der Implantation wieder in das Knochenfenster eingesetzt worden waren, sind alle bis auf einen, der nur teilweise fixiert ist, gut eingeeilt.

2. Nach dem gelatinösen Kollagen erzielten wir mit dem porösen Kollagen K-1105/c die günstigsten histologischen und röntgenologischen Ergebnisse. Schon makroskopisch boten die Tibiae einen unauffälligen Aspekt. Die im Markraum verbliebene Restmenge des eingebrachten Kollagens war auch hier von Granulozyten durchsetzt, die das Implantat als Leitbahn benutzt und abgebaut hatten.

3. In der Bewertung etwa gleich gute Ergebnisse haben wir mit dem porösen Kollagen-Implantat-BRAUN (K-1205) und dem Kollagen K-1105/b erhalten. Die Knochenneubildung im Markraum war spärlich, obwohl die Osteoblastensäume kräftig ausgebildet waren. In der Markhöhle lag noch reichlich kollagenes Fasergewebe. Das Granulationsgewebe war nicht so gut entwickelt und von Fettzellen stark durchsetzt. Obwohl der Knochendeckel bei einigen Tieren knöchern konsolidiert war, sind die röntgenologischen Befunde nicht so günstig wie bei den vorher geschilderten Präparaten.

4. An letzter Stelle in der Bewertung liegt das Kollagen K 1105/a, was aber wahrscheinlich nicht allein dem Präparat anzulasten ist, da in dieser Serie zweimal eine Frakturierung im Implantationsgebiet aufgetreten ist. Es war kaum eine Knochenneubildung festzustellen. Reichlich eingebrachtes Implantationsmaterial füllte zusammen mit mäßig vielen Fettzellen die Markhöhle aus. Es war nur eine geringe Ausbildung von Granulationsgewebe zu erkennen.

Allgemein kann man über Kollagen als Implantationsmaterial in der aseptischen Knochenhöhle folgendes feststellen:

1. Es führt rasch zu einer lokalen Blutstillung nach der Implantation in die Markhöhle. Zur Vermeidung von Infektionen kann es mit jedem wasserlöslichen Antibiotikum getränkt werden.
2. Die Kollagenstrukturen dienen dem einsprossenden Granulationsgewebe als Leitschiene. Sie werden von den Granulozyten fermentativ abgebaut.
3. Durch das Einwandern von Osteoblasten vom Endost her und durch Ausdifferenzierung von pluripotenten Bindegewebszellen kommt es im ersatzstarken Lager zur Knochenneubildung.

Diese eben genannten, guten Eigenschaften boten - allerdings in verschiedenem Ausmaße - alle getesteten Kollagenpräparate. Als nachteilig erweisen sich noch folgende Eigenheiten des Implantationsmaterials:

1. Das Kollagen kann keine mechanischen Stützfunktionen übernehmen wegen seiner geringen Stabilität (siehe: Frakturen).
2. Eine Infektion kann allein durch die proteolytische Aufspaltung des kollagenen Fasergewebes und die damit verbundene Erniedrigung des pH-Wertes im Implantationsbett nicht beherrscht werden. Es bedarf noch zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen.
3. Das Kollagen ist durch Bakterien angreifbar. Dadurch kann es unter Umständen zu schnell resorbiert werden, so daß es die ihm zuge dachte Platzhalterfunktion nicht erfüllen kann.

DISKUSSION

Die in der vorliegenden Arbeit geschilderten Versuche sollten Aufschluß geben über die Wertigkeit verschieden zubereiteter und zusammengesetzter, heterologer Kollagene als Implantationsmaterial in der aseptischen Knochenhöhle. Es waren fünf verschiedene Präparate zu testen und die Ergebnisse auszuwerten. Die Notwendigkeit, ihren Wert in der aseptischen Knochenhöhle festzustellen, ergibt sich aus der Tatsache, daß solche Defekte relativ häufig entstehen, z.B. durch Zystenbildung, bei der Ausräumung von Tumorerden oder bei der Gewinnung von autologer Spongiosa.

Die Therapie dieser Knochenhöhlen umfaßt drei Hauptpunkte: die Anfrischung des Knochens mittels einer Fräse oder eines scharfen Löffels, die lückenlose Auffüllung des Defektes und den primären Wundverschluß. Bisher kam als Implantationsmaterial hauptsächlich Knochengewebe zur Verwendung: autologes, homologes und heterologes, frisches und auch konserviertes Material. Über den Mechanismus der knöchernen Konsolidierung und der Rolle des implantierten Gewebes dabei gibt es drei Theorien.

Als erste ist die Osteoblastentheorie anzuführen, die von den Untersuchungen OLLIER's (1867) ihren Ausgang genommen hat. OLLIER hat das Vorhandensein von lebenden Osteoblasten als Voraussetzung für eine Osteogenese angesehen. Das Entscheidende für den Einbau ist also die aktive, zelluläre Eigenleistung des frischen Transplantates. BARTH dagegen lehnt ein Überleben von Transplantat-osteozyten ganz ab. Versuche von G. und W. AXHAUSEN zeigten aber,

daß in den Lakunen des transplantierten Knochens unveränderte, funktionsfähige Osteozyten liegen. Man kann also von einer "osteogenetischen Potenz" des Transplantates sprechen. Sie ist eindeutig nur bei der frischen Autoplastik nachgewiesen (SEGMÜLLER, DANIS u. IGLESIAS, BOHR, RAVN, WERNER, ZENKER). Das Füllmaterial gewinnt durch die Vaskularisation vom Wirtsgewebe her direkten Anschluß an den Stoffwechsel des Empfängerorganismus und ist dadurch zur Knochenneubildung befähigt (MATTI, KROMPECHER). Diese Fähigkeit ist den homologen, frischen Geweben nur in geringem Maße und den heterologen in keiner Weise zuzuerkennen, da es bei der Implantation zur Bildung von Antikörpern gegen das fremde Protein, zu immunologischen Abwehrreaktionen und dadurch zu keinem dauerhaften, knöchernen Einbau kommt (HORN u. KOSINKA, DIARA). Die frische Autoplastik ist also auch heute noch allen anderen Materialien überlegen durch den nur ihr eigenen Gehalt an überlebenden Zellen (LENTZ, FUCHS, STEGEMANN, EGER, EXNER, MEZNIK). Ihr einziger Nachteil besteht in der zusätzlichen Belastung des Patienten durch die zur Entnahme nötige, zweite Operation und in der Tatsache, daß das Material oft nur in begrenzter, nicht ausreichender Menge, z.B. bei Kindern, gewonnen werden kann.

Die zweite Theorie über die Knochenneubildung ist die sog. "Induktionstheorie" (LEVANDER, OBERDALHOFF). Sie ist zur Erklärung aller Vorgänge bei der Transplantation von Knochen im Sinne LEVANDER's wohl nicht mehr aufrechtzuerhalten. Er nahm an, daß durch die Nekrose von Teilen des Implantates ein Nekro-Hormon (Osteogenin) freigesetzt würde, das eine Knochenneubildung indu-

zieren kann. Sie würde also auf einer humoralen Eigenleistung des Implantates beruhen. Ein solcher Effekt ist aber kaum abzutrennen von der Wirkung, die die Operation - das Auskratzen der Höhle - selbst hat. Dabei werden zahlreiche Zellen des Empfänger-gewebes zerstört, und es ist durchaus denkbar, daß dadurch körpereigene Stoffe mit größerer Stimulationskraft und in größerer Menge freigesetzt werden, als es durch Abbau von Implantationsmaterial möglich ist.

Wenn man nun von frischen Homo- und Heterotransplantaten absieht und konserviertes Material betrachtet, muß man unterscheiden zwischen mazeriertem Knochen und einfach konserviertem. MAATZ u. BAUERMEISTER sehen den großen Vorteil des von ihnen entwickelten, eiweißfreien "KIELER KNOCHEN's", vor allem in der Anregung und Beschleunigung der Osteogenese am Transplantationsort im Sinne eines "Kalluslockers" durch seine kristalline Struktur und den chemischen Reiz der Knochensalze (POPKIROV, DAHMEN). Im Gegensatz dazu stehen die Aussagen von SCHILLING und NOCKEMANN, die sagen, daß der kristalline und spongiöse Aufbau des Fremdspanes allein nicht genüge, um eine Knochenneubildung oder Metaplasie herbeizuführen. Auch SCHWEIBERER und W.AXHAUSEN sprechen dem "Kieler Knochen" die osteogenetische Potenz ab. Unwidersprochene Vorteile des enteweißten Knochenmaterials sind die Verfügbarkeit in unbegrenzter Menge und jeder beliebigen Form und der Mangel an Antigenizität (KIENHOLZ u. KEMKES). Alle diese Vorteile teilt aber auch das von uns verwendete, heterologe, denaturierte Kollagen. Das Problem der Antigenizität von Kollagen wurde schon früher behandelt: natives Kollagen besitzt Antigenizität und auch Artspe-

zifität (ROTEBARD, WATSON, HAMPERL, LUHR, ROGGA TZ), aber durch die Denaturierung bei der Zubereitung können die antigenen Determinanten unwirksam gemacht werden (CHVAPIL, KIRRA NE, GLYNN, F.O.SCHMITT, JERVINKA, KRAJIZEK), so daß das Kollagenimplantat dem "Kieler Knochen" hierin gleichwertig ist.

Die dritte noch zu erwähnende Theorie bei der Knochenbildung ist die sog. "Leitschientheorie" (HEY-GROWES). Bei fehlender Eigenleistung hat das Implantat eine rein passive Funktion. Zur Erklärung der Tatsache, daß die poröse Spongiosa mit ihrer großen Oberfläche schneller eingebaut wird als Kompaktaspäne und zermahlene oder eingestampfte Spongiosa (MATTI, BAUERMEISTER, BIKFALVI, ECKE, POPKIROV, MLYNEK, KOCH, DAHMEN), ist diese Theorie geeignet. Aber für die übrigen Vorgänge im Transplantationsbett vermag sie nur ungenügende Auskunft zu geben. Denn die Eigenschaft, als Klettergerüst für das einsprossende Granulationsgewebe zu dienen, ist - in jeweils verschiedenem Umfange - allen bis jetzt genannten Materialien eigen, auch dem heterologen Kollagen. Vielmehr ist es so, daß erst alle drei Theorien vereint eine überzeugende Vorstellung über die Vorgänge bei der Knochenneubildung im Implantatlager zu geben vermögen.

Zusammenfassend kann man also folgenden Mechanismus annehmen: Der operative Eingriff führt zur Stimulation des Wirtsgewebes. Die Proliferation von Granulationsgewebe wird angeregt. Es kommt zur Invasion von Mikro- und Makrophagen in das Implantat, das im folgenden abgebaut und durch "pluripotentes Bindegewebe" (AXHAUSEN)

ersetzt wird. Dadurch, daß das Implantat erst langsam abgebaut werden muß, wird verhindert, daß die Ausfüllung des Defektes mit Bindegewebe zu schnell vor sich geht und dann ein Hindernis für die spätere Knochenneubildung darstellt. Das Implantat hat Platzhalterfunktion. Durch Umwandlung der pluripotenten Bindegewebszellen (Metaplasielehre: PETROW, BIER, BLOCK, BARTH) zu Fibroblasten und Osteoblasten ist dann die Voraussetzung für die eigentliche Knochenneubildung gegeben. Untersuchungen von BASSETT bestätigen, daß eine Zellkategorie "verschiedene Gewebe" hervorbringen kann. Die entstandenen Zellen sind in der Lage, Kollagen und Mukopolysaccharide zu sezernieren (STEPHEN, DOTY, KNESE), die beiden Hauptbestandteile der organischen Knochenmatrix. Ihr Vorhandensein ist Voraussetzung für die Verkalkung (BUCHER, STRAUBMANN, DULCE, NEUMAN, NEUMAN, MÜNZENBERG).

Dieser oben beschriebene Mechanismus gilt sowohl für die homo- und heterologen Knochenspäne als auch für das heterologe Kollagenimplantat. Beide sind etwa gleichwertig. Der Vorteil des Kollagens liegt nun darin, daß es die Fibrillogenese stimuliert (MERKER, HAMPERL, LUHR, ROGGAZT), so daß es schneller zur Ausbildung reifer, verkalkungsfähiger Fasern kommen kann (BACHRA, SOBEL).

Neben dem erwähnten, knöchernen Implantationsmaterial wurden auch noch andere Substanzen zur Auffüllung von Knochenhöhlen verwendet, allerdings mehr für die chronisch infizierten bei der Osteomyelitis. Hier ist die Antibiotika-Eigenblut-Plombe von WINTER u. PAPP zu nennen und die Muskellappenplastik nach SCHULTEN. Auch heute noch ist die Muskellappenplastik die The-

rapie der Wahl bei osteomyelitischen Höhlen, nach deren Ausräumung ein primärer Wundverschluß nicht möglich ist (W.AXHAUSEN, SCHWEIBERER, POPKIROV). Neben der Plastik ist die antibiotische Therapie hier unerlässlich. Dazu sei auf die Spüldrainage nach WILLENEGGER und die lokale Penicillintherapie (ZENKER, GROLL) hingewiesen. WILLENEGGER u. ROTH sehen den Nutzen der Drainage neben der rein pharmakologischen Wirkung auch im mechanischen Spüleffekt für den Abtransport von Sekreten, Detritus und kleinen Nekrosepartikeln.

Die antibakterielle Lokalthherapie ist auch mit der Kollagenimplantation zu verbinden. Aufgrund der großen Porosität und Adsorptionsfähigkeit des Materials kann es gut mit jedem wasserlöslichen Antibiotikum getränkt werden. Auf diese Weise kann in der Knochenhöhle eine um ein Vielfaches höhere Konzentration des Antibiotikums als über den Blutweg erzielt und somit eine wirksame Infektionsprophylaxe in der aseptischen Knochenhöhle durchgeführt werden. Die hier geschilderten Versuche wurden ohne lokalen Antibiotika-Schutz durchgeführt. Die Zahl der Infektionen hätte dadurch sicher in hohem Maße gesenkt werden können.

Die Fähigkeit des Kollagens, Blutungen rasch zum Stehen zu bringen, wurde immer wieder bei der Implantation beobachtet. Kollagen kann wiederholt bedeutende Mengen Blut aufsaugen. Hierin liegt ein weiterer, wichtiger Vorteil des Kollagens.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann gesagt werden, daß das heterologe, denaturierte Kollagen für die Verwendung als Füllma-

terial für die aseptischen Knochenhöhlen geeignet ist. Von den geprüften Präparaten hat sich das gelatinöse Kollagen am besten bewährt. Bei der Stellung der Indikation muß aber darauf geachtet werden, daß die Stabilität des Knochens erhalten bleibt, da das Kollagen keine Stützfunktion übernehmen kann. Der primäre Wundverschluß sollte gewährleistet sein, da das Kollagen sonst zu stark von der Infektionsgefahr bedroht ist. Denn aufgrund seines Aufbaus kann es durch Bakterien angegriffen und abgebaut werden. Die lokale Antibiotikatherapie kann hiervon wirksamen Schutz bieten. Das Kollagenpräparat ist bezüglich seiner biologischen Wertigkeit als Implantat im ersatzstarken Lager den heterologen Knochenmaterialien als überlegen zu bezeichnen. Es ist besser als der "Kieler Hartspan" und die "Kieler Spongiosa", besser als die Blut-Antibiotika-Thrombus-Plombe und besser als autologe Muskulatur. Die autologe Plastik bleibt aber nach wie vor das beste Material bei der Auffüllung von Defekten im Knochen.

Jahr	Autor	Material
1897	SCHULTEN	Muskellappenplastik
1904	MOSETIG-MOORHOF	Jodoformplombe
1904	ORR	Vaseline
1926	MATTI	Spongiosaplastik
1934	ORELL	Os purum, Os novum
1936	LÖHR	Lebertranplombe
1942	INCLAN	Tiefgefrorene auto- und homoplastische Knochen
1947	HETZAR	Seesand
1960	POPKIROV	Mazerierter Kalbsknochen
1961	MAATZ, BAUERMEISTER	Kieler Hartspan und -Spongiosa
1962	WINTER, PAPP	Eigenblut-Antibiotika-Plombe
1967	EVERS, HACKENSELLNER, NÄTHER, SEIDLER	Finnischer Knochen (Ossar)
1969	BEDACHT	Kollagen-Antibiotika-Implantate

Tabelle 2: Zusammenstellung von Implantationsmaterialien, die zur Auffüllung von Knochenhöhlen verwendet wurden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit berichtet über Versuche zur Implantation von heterologem, denaturiertem Kollagen in die aseptische Knochenhöhle des Kaninchens. Es werden fünf verschiedene Präparate geprüft und aufgrund der röntgenologischen, bakteriologischen und histologischen Ergebnisse das gelatinöse Kollagen als das am besten geeignete herausgestellt. Voraussetzung für die Anwendung von Kollagen im knöchernen Lager sind die radikale Ausräumung und die lückenlose Auffüllung des Defekts, ferner der primäre Wundverschluß und die Erhaltung der Stabilität des Knochens. Es werden die Vor- und Nachteile des Kollagens im Vergleich mit bisher verwendeten Implantationsmaterialien aufgezeigt. Die frische Autoplastik ist wie allen anderen Präparaten auch dem heterologen Kollagen vorzuziehen, wo das Gewebe ohne zu große Mehrbelastung des Patienten und in ausreichender Menge gewonnen werden kann. Ansonsten ist das Kollagen aufgrund seiner Eigenschaften (Hämostase, fehlende Antigenizität, Stimulation der Fibrillogenese) den anderen heterologen Implantationsmaterialien überlegen. Es kann zur weiteren Anwendung in der Klinik empfohlen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- AMBADY, G.K.:
Studies on Collagen. III.
Oriented Crystallisation of In-
organic Salt of Collagen.
Proc. Indian Acad. Sci. A 49
(1959) 236
- AXHAUSEN, G.:
Histologische Untersuchungen
über Knochentransplantationen am
Menschen.
Z.Chir. 91 (1908) 388
- AXHAUSEN, G.:
zit. nach W. AXHAUSEN.
- AXHAUSEN, W.:
Die Bedeutung der Individual-
und Artspezifität der Gewebe
für die freie Knochenüber-
pflanzung.
Mschr. Unfallheilkunde
Beiheft 72 (1962) 1.
- AXHAUSEN, W.; L.SCHWEIBERER:
Ergebnisse der "offenen" Behand-
lung chronisch-osteomyelitischer
Knochenhöhlen.
Zbl. Chr. 91 (1966) 477
- BACHRA, B.N.; A.E.SOBEL:
Calcification XXV., Mineralisation
of reconstructed collagen.
Arch.biochem. 85 (1959) 9
- BARTH, A.:
zit. nach E. LEXER
- BASSETT, C.A.L.:
Current concepts of bone formation
J.Bone Jt. Surg 44 A (1962) 1217
- BAUER, G.C.H.; A.CARLSSON;
B.LINDQUIST:
Metabolism and Homestatic
Function in Bone.
In: C.L.Comar, F.Bronner:
Mineral Metabolism, vol.I,
part B, P. 609.
New York/London Acad. Press 1961
- BAUERMEISTER, A.:
Experimentelle Grundlage für den
Aufbau einer neuen Knochenbank.
Mschr. Unfallheilk.
Beiheft 58 (1958) 1

- BAUERMEISTER, A.: Die Behandlung von Cysten, Tumoren und entzündlichen Prozessen des Knochens mit dem "Kieler Knochenspan".
Bruns Beitr.klin.Chir. 203
(1961) 287
- BEDACHT, R.: Kollagenanwendung bei posttraumatischer, chronisch rezidivierender Osteomyelitis.
In: G.Hierholzer, J. Rehn
(edit): Die posttraumatische Osteomyelitis.
Schattauer, Stuttgart 1970
- BEDACHT, R.: Heterologes Kollagenimplantat im Knochen. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen.
Fortschr.Med. 89, 2 (1971) 60
- BEDACHT, R.; M.PÖSCHL: Die chronische Osteomyelitis. Diagnose und Therapie.
Mchn.Med.Wschr. 14 (1971) 524
- BENNETT, G.A.: Bones. In: W.A.D.Anderson:
Pathology. St. Louis, Mosby Comp.
(1966) 1290
- BIER, A.: Über Knochenregeneration, über Pseudoarthrosen und über Knochen-
transplantate. Langenb. Arch.
Klin. Chir. 127 (1923) 1
- BIKFALVI, A.; H.ECKE: Die Behandlung der chronischen Osteomyelitis mit der Antibiotika-Eigenblut-Plombe.
Bruns Beitr.Klin.Chir. 201
(1960) 190
- BOEDTKER, H.; P.DOTY: On the nature of the structural element of collagen.
J. Amer. Chem. Soc. 77 (1955) 248
- BOEDTKER, H.; P.DOTY: The native and denatured states of soluble collagen.
J.Amer.Chem.Soc. 78 (1956) 4267
- BOHR, H.; H.O.RAVN; H.WERNER: The osteogenetic effect of bone transplants in rabbits.
J. Bone Jt. Surg. 50 B (1968) 866
- BOWES, J.H.; R.G.ELLIOTT;
J.A.MOSS: The composition of collagen and acid soluble collagen of bovine skin.
Biochem. J. 61 (1955) 735

- BRAUN-FALCO, O.:
Some observations on dermal collagen fibrils in ultrathin sections
J.Invest.Derm. 42 (1964) 15
- BUCHER, R.; R.STRAUBMANN:
Die Bedeutung der kristallinen Struktur der kollagenen Faser für die normale und pathologische Kalkpräzipitation.
Schw.med.Wschr. 67 (1937) 619
- CERVINKA, F.; M.KRAJICEK:
Notes on the question of the antigenicity of collagen.
Folia Biol. (Krakow) 10 (1964) 94
- CHVAPIL, M.; R.HOLUSA:
Experimental experiences with the collagen sponge as hemostaticum and tampon.
J.Biomed.Mater.Res.Vol. 2 (1968) 245
- CHVAPIL, M.; Z.HRUZA:
Der Einfluß der Wärme und des pH der Umgebung auf die mechanischen Eigenschaften der kollagenen Strukturen.
Z-Rheumaforschung 21 (1962) 340
- CHVAPIL, M.; M.KRAJICEK:
Die Analyse einiger theoretischer Probleme bei der Verwendung von Erzeugnissen aus Kollagen in der Medizin.
Langenb. Arch.klin.Chir. 318 (1967) 80
- COOPER, G.W.; D.J.PROCKOP:
Intracellular accumulation of collagen by embryonic cartilage cell.
J.Cell.Biol. 38 (1968) 523
- DAHMEN, G.:
Spätergebnisse nach der Implantation heterologer Knochenspäne.
Verhandlg. Dtsch. orthop.Ges. 54 (1967) 427
- DALLEMAGNE, M.J.:
La calcémie et le métabolisme calcique.
In: Handbuch der exp. Pharm.
Bd. 17, Teil 2 (1964) 2, Springer Göttingen
- DANIS, A.; T.IGLASIAS:
La moelle osseuse perd son pouvoir osteogene par devitalisation.
Acta orthop. Belg. 35 (1969) 968

- DIARA, A.:
Indicazioni e limiti sull'uso
dell' osso eteroplastico di "Kiel".
Minerva ortop. (Torino) 21 (1970) 1
- DIEMER, K.:
Erkrankungen des Skeletts.
In: Opitz, Schmid: Handbuch der
Kinderheilkunde Bd. 6, 422
Thieme Stuttgart 1967
- DULCE, H.J.:
Zur Biochemie der Verknöcherung.
I. Mineralgehalt und Grundsub-
stanzzusammensetzung des hyalinen
Knorpels und Knochens.
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.
319 (1960) 257
- DULCE, H.J.; F.KÖRBER;
E.SCHÜTTE:
Zur Biochemie der Knochenauflösung.
III. Über das Vorkommen von
Carbonanhydrase im Knochen. Hoppe-
Seyler's Z. physiol. Chemie 320
(1960) 160
- EASTOE, J.E.:
The aminoacid composition of
mammalian collagens and gelatin.
Biol. J. 61 (1955) 689
- EASTOE, J.E.; A.COURTS:
Practical analytical methods for
connective tissue proteins.
E. & F.N. Spon Ltd. London 1963
- EBERLEIN, H.J.:
zit. nach G. REICH
- ECKE, H.:
Die Verwendung von Intermediär-
knorpelspänen mit anhängender
Spongiosa bei jugendlichen Patienten.
Zbl. Chir. 92 (1967) 743
- EVERS, G.; H.A.HACKENSELLNER;
J.NÄTHER; E.SEIDLER
Kritische Untersuchungen zur Wer-
tigkeit von Kieler Knochen und
Ossar als Transplantationsmaterial.
Dtsch.Gesd.Wes. 22 (1967) 2425
- EXNER, G.:
Probleme mit den homo- und hetero-
logen Gewebetransplantaten in der
Orthopädie. Homo- und Heterologe
Knochentransplantate. Zur Biologie
der Knochentransplantation.
Beitr. orthop. 14 (1967) 538
- FLEISCH, H.:
Neue Gesichtspunkte der Kalkabla-
gerung.
Schw. med. Wschr. 91 (1961) 858

- FLEISCH, H.: Physiologie und Biochemie der Knochenbildung.
Schw. med. Wschr. 44 (1966) 360
- FLEISCH, H.; S.BIZAZ: Mechanism of calcification; Role of collagen pyrophosphates and phosphatase.
Oxford, Pergamon Press 1964
- FOURMAN, P.: Calciumstoffwechsel und Knochenkrankheiten.
Stuttgart Thieme (1963)
- FRIEDRICH, H.C.; F.VAKILZADEK; M.GOEBEL: Über die Deckung erworbener Hautlücken beim Menschen durch Kollagenfolien tierischen Ursprungs.
Z.Haut-Geschl.-Krankheiten 43 (1968) 8:325
- FROESCHLIN, W.: zit. nach G. REICH
- PROST, H.M.: Bone Remodelling Dynamics.
Springfield, III. USA, Ch.Thomas 1963
- FUCHS, G.; H.STEGEMANN; W.EGER: Der transplantierte Knochenspan und seine Qualität nach vollständiger Enteiweißung bei erhaltener anorganischer Substanz.
Langenb. Arch. Klin. Chir. 303 (1963) 240
- GRIES, G.: Zur Frage des biologischen Abbaus von Strukturkollagen.
Z.ges.exp.Med. 142 (1967) 145
- GROSS, N.J.: Collagen.
Scient. Amer. 204 (1961) 121
- GROSS, J.: Studies on the biology of connective tissue. Remodelling of collagen in metamorphosis.Medicine 43 (1964) 291
- GROSS, J.; C.M.LAPIERE: Collagenolytic activity in amphibian tissues. A tissue culture assay.
Proc.Nat.Acad.Sci.USA 48 (1962) 1014
- HALL, C.E.; M.A.JOKUS; F.O.SCHMITT: Elektronmicroscop observation of collagen.
J.Amer.Chem.Soc. 64 (1942) 1234

- HAMPERL, H.; H.G.LUHR: Die "Kollagenplombe" I. Implantation rekonstruierter Fasern. Klin. Wschr. 42 (1964) 12
- HELLNER, H.: Lehrbuch der Chirurgie. Thieme, Stuttgart 1970, S. 766
- HERNANDEZ-RICHTER, J.: Untersuchungen über den Einfluß von löslichem, arteigenem Kollagen auf die experimentelle Wundheilung. Langenb. Arch.klin.Chir. 308 (1964) 782
- HERNANDEZ-RICHTER, J.; H.STRUCK; H.ENGELHARDT: Der Einfluß von artfremden Kollagen auf die Wundheilung im Tierexperiment. Langenb. Arch.klin.Chir. 313 (1965) 693
- HEY-GROWES, G.: zit. nach H.P.VITALI.
- HETZAR, W.: zit. nach H.J.THÖRMER, K.A.WEBER.
- HODGE, A.J.; J.A.PETRUSCHKA: Recent studies with the electron-microscop on ordered aggregates of the tropocollagen macromolecule. In: Ramachandran, G.N. (edit): Aspects of protein structure, p. 289 Acad.Press London/New York 1963
- HODGE, A.J.; F.O.SCHMITT: Das Tropokollagen-Makromolekül und die Eigenschaften seiner geordneten Aggregationsformen. Leder 11 (1960) 74
- HÖRMANN, H.: Zur Frage der Quervernetzung von Kollagen. Leder 13 (1960) 79
- HÖVELS, O.: Stoffwechsel des Knochens. In: SCHMIDT/OPTIZ: Handbuch der Kinderheilkunde. Bd. 6 (1970) 49
- HORN, V.; E.KOSINKA: Die immunologische Reaktion bei homologer Knochentransplantation im Versuch an Kaninchen. Beitr. orthop. 14 (1967) 561
- HOUBA, V.; M.CHVAPIL: Antigenicity of native and tanned collagen. Paper presented at the gerontological symp., Basel 1965

- INCLAN, A.:
The use of preserved bone grafts in orthopedic surgery. J. Bone Jt. Surg. 31 A (1942) 81
- JACKSON, S.F.:
Structural problems associated with the formation of collagen fibrills in vivo,
In: Tunbridge, R.E. et al. (edit): Connective Tissue, p. 77
Oxford, Blackwell Sci.Publ. 1957
- JAUCH, G.:
Operative Behandlung von Knochen-cysten mit Konservenspänen.
Beitrag Orthop. 14 (1967) 623
- KAISER, E.; L.STOCKINGER:
Morphologie und Biochemie des Bindegewebes.
Mchn.Med.Wschr. 10 (1971) 321
- KIENHOLZ, M.; B.KEMKES:
Untersuchungen über den immun-biologischen Wert heteroplastischer konservierter Knochenspäne.
Arch. orthop. Unfallchir. 48 (1956) 623
- KIRrane, J.A.; L.E.GLYNN:
Immunology of collagen.
In: Hall, D.A. (edit): Intern. review of connective tissue research Bd. 4 p. 28,
Acad. Press, New York 1968
- KNESE, K.-H.:
Cytologische Aspekte der Knochen-bildung.
Internist 7 (1966) 581
- KOCH, H.; DAHMEN, G.:
zit. nach KRUMBIEGEL, R.
- KÖHNLEIN, H.E.:
Experimentelle Testung von Kollagen-film-Notverbänden.
Langenb. Arch.klin.Chir. 316 (1966) 580
- KRAJICEK, M.; M.CHVAPIL;
M.ADAM:
Highly porous collagen-fabric vascular graft and its mode of production.
Czechoslovak. Patent Nr. 116540 (1965)
- KROMPECHER, St.; E.KEUNER:
Callusformation.
In: Symp. of biology of fracture healing.
Debrecen 1965. edit KROMPECHER, Budapest 1967

- KÜNTSCHER, G.: Das Kallusproblem
Enke, Stuttgart, 1970
- KÜHN, K.: Die elektronenmikroskopische
"Anfärbung" des Kollagens und
die Ausbildung einer hochunter-
teilten Querstreifung.
Z. Naturforschung 13 b (1957) 154
- KÜHN, K.: Über den Ursprung des Querstreifungsmusters bei Kollagen.
Leder 11 (1960) 110
- KÜHN, K.; U.HOFMANN;
W.GRASSMANN; E.GEBHARDT: Veränderungen der Intensität der
Querstreifen des Kollagens durch
Einlagerung von Phosphorwolfram-
säure.
Naturwissenschaften 45 (1958) 521
- KÜHN, K.; U.HOFMANN;
W.GRASSMANN: Über die Verteilung der basischen
Aminosäuren in der Tropokollagen-
molekel.
Naturwissenschaften 46 (1959) 512
- KÜHN, K.; U.HOFMANN;
W.GRASSMANN: Über die Verteilung der sauren
Aminosäuren in der Tropokollagen-
molekel.
Naturwissenschaften 47 (1960) 15
- KÜHN, K.; M.DURRUTI;
P.IWANGOFF; F.HAMMERSTEIN;
K.STECHER; H.HOLZMANN;
W.G.KORTING: Untersuchungen über den Stoff-
wechsel des Kollagens. I. Der
Einbau von (¹⁴C) Glycin in
Kollagen bei lathyritischen Ratten.
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.
336 (1964) 4
- KÜHN, K.; E.ZIMMER: Eigenschaften des Tropokollagen-
moleküls und die Bedeutung für
die Fibrillenbildung.
Z.Naturforschung 16 b (1961) 648
- KRUMBIEGEL, R.: Spongiosaplastik bei chronischer
Osteomyelitis und benignen Kno-
chentumoren.
Zbl.Chir. 91 (1966) 469
- LENTZ, W.: Der biologische Wert homoioplasti-
scher Knochentransplantate.
Langenb. Arch. Klin.Chir. 279
(1954) 52

- LEONHARD, H.: Histologie und Zytologie des Menschen.
Thieme, Stuttgart (1967) 151
- LERCH, H.: Pathologische Wärmeschrumpfung am Sehnengewebe.
Arch.orthop.Unfallchir. 46
(1953) 58
- LEVANDER, G.: Über Knochenregeneration.
Formulierung einer Fragestellung vom kausalosteogenetischen Gesichtspunkt aus.
Klin.Wschr. 20 (1941) 40
- LEXER, E.: Die freien Transplantationen.
Enke, Stuttgart 1924
- LÖHR, W.: zit. nach H.J.THÖRMER, K.A.WEBER.
- LUHR, H.G.; H.HAMPERL: Die "Kollagenplombe". II. Implantation zerkleinerter, nativer Sehnenfasern.
Klin.Wschr. 42 (1964) 109
- MAATZ, R.: Der Tierspan in der Knochenbank.
Dtsch.med. J 8 (1957) 190
- MAATZ, R.; A.BAUERMEISTER: Klinische Erfahrungen mit dem Kieler Span.
Langenb. Arch.klin.Chir. 298
(1961) 239
- MAATZ, R.; W.LENTZ; R.GRAF: Spongiosatest of bone grafts.
J. Bone Jt. Surg. 36 A (1954) 721
- MATTI, H.: Über freie Transplantationen von Knochenspongiosa.
Arch.klin.Chir. 168 (1932) 236.
- McLEAN, C.F.; M.R.URIST: Bone. An introduction to the physiology of skeletal tissue.
Chicago University Press 1955
- MERKER, H.J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese im menschlichen Granulationsgewebe.
Langenb. Arch.klin.Chir. 297
(1961) 411
- MEZNIK, F.; P.SLANCER: Klinische Ergebnisse auto-, homo- und heterologer Knochentransplantationen.
Z. Orthop. 105 (1969) 465

- MILLER, J.M.; D.R.ZOLL
E.O.BROWN; F.HOWARD: Clinical observations on use of an extruded collagen suture. Arch.Surg. 88 (1964) 167
- MLYNEK, H.J.: Erfahrungen mit lyophilisierten Knochenkonserven. Beitr. orthop. 16 (1969) 161
- MOSETIG-MOORHOF, E.v.: Erfahrungen mit der Jodoform-plombe. Dtsch.Z.f.Chir. 71 (1904) 419
- MÜNZENBERG, K.J.: Die Bedeutung der Matrix, insbesondere des Kollagens bei Knochentransplantationen. Arch.orthop.Unfallchir. 64 (1968) 111
- NEUBERGER, A.; J.C.PERRONE;
H.G.B.SLACK: The relativ metabolic inertia of tendon collagen in the rat. Biochem. J. 49 (1951) 199
- NEUMANN, W.F.; M.W.NEUMANN: The chemical dynamics of bone mineral. The University of Chicago Press 1958
- OBERDALHOFF, H.: Klinische Röntgendiagnostik chirurgischer Erkrankungen. Bd. II (1959) 201, Springer, Heidelberg
- OBERDALHOFF, H.: zit. nach SCHWIER, V.: Zu den Problemen der Osteosynthese, der Knochenneubildung und der Knochenverpflanzung. Chirurg 31 (1960) 220
- OLLIER, L.: zit. nach LEXER, E.
- ORELL, S.: zit. nach S.POPKIRON
- ORR, H.: zit. nach JORNS, G.: Die Behandlung chronischer Knochenentzündungen mit Verwendung von Wundspreizen nach der Sequestromie. Zbl. Chir. (1947) 516
- PEACOCK, E.E. jr.: Inter- und intramolecular bonding in collagen of healing wounds by insertion of methylene and amide cross-links into scar tissue: Tensile strength and thermal shrinkage in rat. Ann. Surg. 163 (1966) 1

- PETROW, N.W.; N.J.BASCHKIRZEW: Beiträge zur freien Knochenüberpflanzung.
Dtsch. Zschr. Chir. 113 (1912) 490
- PHEMISTER, D.B.: Bone growth and repair.
Ann. Surg. 102 (1936) 261
- POPKIROV, St.: Klinische Brauchbarkeit des knöchernen Heterotransplantates.
Zbl. Chir. 85 (1960) 683
- POPKIROV, St.: Osteoplastische Behandlung der Osteomyelitis mit Heteroknochen aus der Knochenbank.
Brun's Beitr.klin.Chir. 212 (1966) 257
- POPKIROV, St.: Kombinierte Gewebsplastik bei der Behandlung der chronischen Osteomyelitis.
Zbl. Chir. 91 (1966) 40
- RAMACHANDRAN, G.N.; V.SASISEKHARAN: The structur of collagen.
Nature 190 (1961) 1004
- REICH, G.: Kollagen.
Steinkopff, Dresden 1966
- REIFFERSCHIED, M.: Chirurgie.
Kurgefaßtes Lehrbuch.
Thieme, Stuttgart 1970
- RICH, A.; F.H.CRICK: The structur of collagen.
Nature 176 (1955) 915
- ROGGATZ, J.: Die "Kollagenplombe". III. Homo- und Heterotransplantation rekonstruierter Fasern.
Klin. Wschr. 43 (1965) 111
- ROTHBARD, G.; F.R.WATSON: Immunologic relation among various animals collagen.
J. exp.Med. 122 (1965) 441
- SAGESSER, M.: Spezielle Chirurgische Therapie.
Med. Verl. Huber, Stuttgart 1963
- SEGMÜLLER, G.: Spongiosaregeneration in der Milliporekammer.
Helv.chir.Acta 34 (1967) 5

- SEIFFERT, K.E.:
Biologische Probleme der homologen Transplantation konserverter Bindegewebe.
Langenb. Arch.klin.Chir. 316
(1966) 526
- SCHILLING, H.; P.F.NOCKEMANN:
Histologische Betrachtungen über experimentelle und klinische Erfahrungen mit einem heteroplastischen Knochenmaterial. Mschr. Unfallheilk. 65 (1962) 227
- SCHMITT, F.O.:
Telopeptide control of tropocollagen interaction dynamics.
Fed. Proc. 23 (1964) Part I, 618
- SCHMITT, F.O.; J.GROSS;
J.H.HIGHBERGER:
A new particle type in certain connective tissue extracts.
Proc. Nat.Acad.Sci.USA 39
(1953) 459
- SCHULTEN, W.M.:
Über die osteoplastische Füllung von Knochenhöhlen, besonders der Tibia.
Langenb. Arch.klin.Chir. 52
(1896) 145
- SCHWEIBERER, L.; W.AXHAUSEN:
Zur Frage der osteogenetischen Potenz des Kieler Knochenspans.
Langenb. Arch.klin.Chir. 313
(1965) 959
- SPENCE, K.F.; K.W.SELL;
R.A.BROWN:
Solitary bone cyst. Treatment with freeze-dried cancellous bone allograft.
J. Bone Jt. Surg. 51 A (1967) 87
- STRUCK, H.; J.HERNANDEZ-
RICHTER; S.HEINRICH:
Die Beeinflussung der Wundheilung durch Kollagen. Serologische Aspekte und ihr Bedeutung für die Klinik.
Langenb.Arch.klin.Chir. 316
(1966) 577
- THÖRMER, H.J.:
Die zeitgemäße Behandlung der chronischen Osteomyelitis unter Berücksichtigung ihrer Anwendung bei postoperativ entstandenen Zuständen.
Zbl. Chir. 86 (1961) 1142

- THÖRMER, H.J.; K.A.WEBER: Erfahrungen mit der Spongiosa-plastik in der Behandlung der chronischen Osteomyelitis. *Langenb. Arch.klin.Chir.* 290 (1959) 564
- UEHLINGER, E.: Corticoide und Calciumstoffwechsel. *Mchn.Med. Zit.* 40 (1966) 197
- UEHLINGER, E.; P.PULS: Funktionelle Anpassung des Knochens auf physiologische und unphysiologische Beanspruchung. (Die Fraktur-nagelung u. -verschraubung in morphologischer Sicht). *Langenb. Arch.klin.Chir.* 319 (1967) 362
- URIST, M.R.; M.J.MOSS; J.A.ADAMS: Calcification of tendon. A triphasic local mechanism. *Arch.Pathol.* 77 (1964) 594
- VERZAR, F.: Das Altern der Kollagens. *Helv.Physiol.Pharmacol. Acta* 14 (1956) 207
- VITTALI, H.P.: Die biologischen Grundlagen der Knochentransplantation. *Langenb.Arch.klin.Chir.* 99 (1965) 146
- WADKINS, C.L.: Experimental factors that influence collagen calcification in vitro. *Cal.Tiss.Res.* 2 (1968) 214
- WANKE, H.: Kollagenschaumfolie als temporärer Hautersatz. *Mschr. Unfallheilk.* 69 (1966) 501
- WALLRAFF, J. Leitfaden der Histologie des Menschen. Urban-Schwarzenberg, Mchn. (1967) 58
- WILLENEGGER, H.; W.ROTH: Die antibakterielle Spül- drainage chirurgischer Infektionen. *Dtsch.med.Wschr.* 87 (1962) 1485
- WINTER, L.; S.PAPP: Die Osteomyelitis und ihre Behandlung. Jena, Fischer 1964

- WOESSNER, J.F.jr.; T.H.BREWES: Formation and breakdown of collagen and elastin in the human uterus during pregnancy and post-partum-involution. Biochem. J. 89 (1963) 75
- WOLPERS, C.: Kollagenquerstreifung und Grundsubstanz. Klin. Wschr. 22 (1943) 624
- WOOD, G.C.: The heterogeneity of collagen solutions and its effect on fibril formations. Biochem. J. 84 (1962) 429
- ZENKER, R.: Zur operativen Behandlung von traumatischen Pseudarthrosen. Dtsch.med.Wschr. 31/32 (1947) 439
- ZENKER, R.: zit. nach WILLEBRAND, H.; K.-D. HÖHE: Technik der Spongiosa-entnahme aus dem Darmbein und ihre Verpflanzung. Chir. Prax. 13 (1969) 475
- ZENKER, R.; F.GROLL: Erfahrungen mit der örtlichen Anwendung von Penicillin und Marbadal zur Verhütung und Behandlung von Infektionen. Langenb. Arch.klin.Chir. 264 (1950) 190

LEBENS LAUF

Am 15. Dezember 1947 wurde ich, Marlise Starck, in Bruchsal als Tochter des Arztes Dr. med. Albert Starck und dessen Ehefrau Margarete, geb. Dengel, geboren. Dort besuchte ich von 1954 bis 1958 die Volksschule, um dann in die Sexta des humanistischen Gymnasiums einzutreten, wo ich im Oktober 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einem viermonatigen Studienaufenthalt in Montreux in der Schweiz, wo ich in einer Privatschule meine Kenntnisse in Haushaltsführung und Französisch vervollständigte, begann ich im Sommersemester 1967 das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier legte ich am 25. April 1968 die Naturwissenschaftliche und am 7. Oktober 1969 die Ärztliche Vorprüfung ab. Seit dem Wintersemester 1969/70 widme ich mich dem Studium der klinischen Fächer.

München im Juli 1971.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Priv. Doz. Dr. R. Bedacht bedanken. Er hat es mir ermöglicht, auf diesem interessanten Gebiet der Chirurgie zu arbeiten, und mir dabei immer bereitwilligst durch seine langjährige Erfahrung geholfen.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Dr. R. Zenker, dem Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität München, für die Möglichkeit, an seiner Klinik experimentell zu arbeiten.

Herrn Prof. Dr. A. Schauer danke ich für seine wertvolle Hilfe bei der Beurteilung der histologischen Präparate.

Bei Herrn Obermedizinalrat Dr. M. Wilhelm bedanke ich mich für seine freundliche Unterstützung bei der Auswertung der röntgenologischen Befunde.

Ferner gilt mein Dank Frll. Calvoer für die Herstellung der histologischen Präparate. Frll. Fulczyk machte die bakteriologischen Untersuchungen. Frll. Nägeli fertigte die Röntgenbilder an. Herr Priebe und Herr Wiesner betreuten die Versuchstiere. Ihnen allen sei aufrichtig gedankt für ihre freundliche Hilfe.



